

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 263/24, 263/20, A61K 31/42, C07D 413/04, 413/10, 491/04 // (C07D 491/04, 307:00, 221:00)</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/03846</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Januar 1999 (28.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04252  (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 1998 (08.07.98)  (30) Prioritätsdaten: 197 30 847.3      18. Juli 1997 (18.07.97)      DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margaretenhölle 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE); GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE); RIEDI, Bernd [DE/DE]; Claudiusweg 7, D-42115 Wuppertal (DE); HÄBICH, Dieter [DE/DE]; Krummacherstrasse 82, D-42115 Wuppertal (DE); STOLLE, Andreas [DE/DE]; Pahlkestrasse 80, D-42115 Wuppertal (DE); RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE); RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE); ROSENRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE); WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE).		ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE).  (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).  (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: TRICYCLICALLY SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES

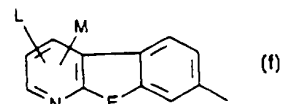
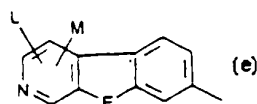
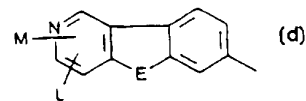
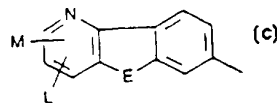
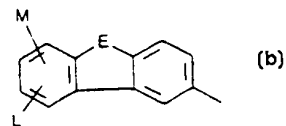
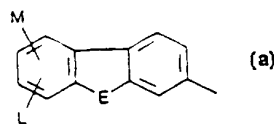
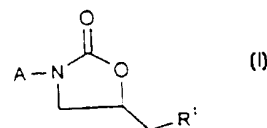
(54) Bezeichnung: TRICYCLISCH SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE

(57) Abstract

The invention relates to tricyclically substituted oxazolidinones of general formula (I), wherein R<sup>1</sup> represents azido, hydroxy or a group of formula -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>RO<sup>3</sup>, -(CO)<sub>a</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, D-R<sup>6</sup> or -CO-R<sup>7</sup> and A represents a radical of formula (a), (b), (c), (d), (e), or (f) wherein E represents an oxygen or a sulphur atom, or the CO-, CH<sub>2</sub>-, SO- or SO<sub>2</sub> group, or a group of formula -NR<sup>14</sup>, C=NR<sup>15</sup> or -C=N-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>. The invention also relates to a method for producing the tricyclically substituted oxazolidinones, and to their use as medicaments, especially as antibacterial medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclisch substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) in welcher R<sup>1</sup> für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR<sup>2</sup>, O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -(CO)<sub>a</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, D-R<sup>6</sup> oder -CO-R<sup>7</sup> steht, A für einen Rest der Formel (a), (b), (c), (d), (e) oder (f) steht, worin E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH<sub>2</sub>-, SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>, C=NR<sup>15</sup> oder -C=N-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet. Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.



### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Tricyclisch substituierte Oxazolidinone

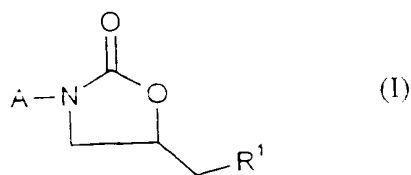
Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclisch substituierte Oxazolidinone,  
 5 Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, US 4 801 600,  
 US 4 921 869, US 4 965 268, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem.  
 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt.  
 10 Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner werden in der PCT 93 08 179 A Oxazolidinonderivate mit einer Mono-aminoxidase inhibitorischen Wirkung beschrieben.

Weitere bicyclisch substituierte Oxazolidinone mit antibakterieller Wirkung werden in unseren Anmeldungen EP 694 543, EP 694 544, EP 697 412 und EP  
 15 694 544, EP 697 412 und EP 738 726 beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclisch substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



20 in welcher

$R^1$  für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel  $-OR^2$ ,  $O-SO_2R^3$ ,  $-(CO)_aNR^4R^5$ ,  $D-R^6$  oder  $-CO-R^7$  steht,

worin

$R^2$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

5  $R^3$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und  
Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

15  $R^4$  oder  $R^5$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-R^8$   $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$  oder  $-\text{SO}_2-R^{11}$  bedeutet,  
worin

20  $R^8$  Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder  
Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

25 oder

geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

eine Gruppe der Formel  $-NR^{12}R^{13}$  bedeutet,

worin

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

oder

$R^8$  einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet.

10

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^{11}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

15

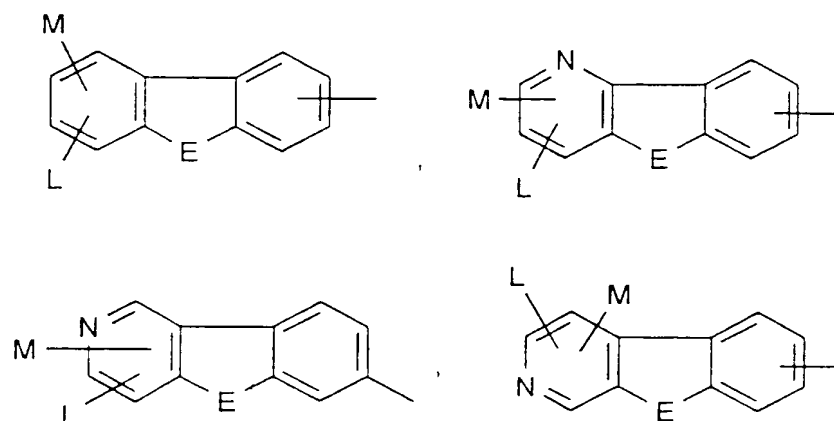
D die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$  bedeutet,

$R^6$  Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^7$  Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

20

A für einen Rest der Formel



steht,

worin

5 E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH<sub>2</sub>-, SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>, C=NR<sup>15</sup> oder -C=N-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet,

worin

10 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

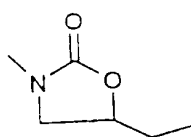
15 L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Halogen, Nitro, Formyl, Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> bedeuten,

worin

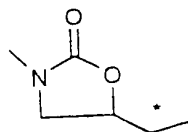
20 R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Salze.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:

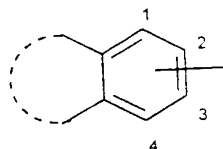


(A) (Racemat)



(B) (Enantiomer)

- 5 Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidinongerüst an den heterocyclischen Rest über folgende Positionen angebunden werden:



Bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in den Positionen 2 und 3 angebunden.  
Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

- 10 Physiologisch unbedenkliche Salze der tricyclisch substituierten Oxazolidinone können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

- 20 Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropyl-

amin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Als Salze können außerdem Reaktionsprodukte mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhalogeniden, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyljodiden, fungieren.

- 5 Heterocyclus steht im allgemeinen für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl.
- 10 Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl, tert. Butyldimethylsilyl und Tetrahydropyranyl.
- 15

- 20 Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

- Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.
- 25

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die
- 30



Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

in welcher

- 5      $R^1$      für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel  $-OR^2$ ,  $O-SO_2R^3$ ,  $-(CO)_aNR^4R^5$ ,  $D-R^6$  oder  $-CO-R^7$  steht,

worin

$R^2$      geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

- 10      $R^3$      geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder TolyI bedeutet,

a     eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

- 15      $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und  
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder tert.Butoxycarbonyl bedeuten.

oder

- 20      $R^4$  oder  $R^5$  eine Gruppe der Formel  $-CO-R^8$ ,  $P(O)(OR^9)(OR^{10})$  oder  $-SO_2-R^{11}$  bedeutet,

worin

$R^8$      Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, oder

Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

oder

5 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit  
10 jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{12}R^{13}$  bedeutet,

worin

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 oder

$R^8$  Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrrol, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet,

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
20

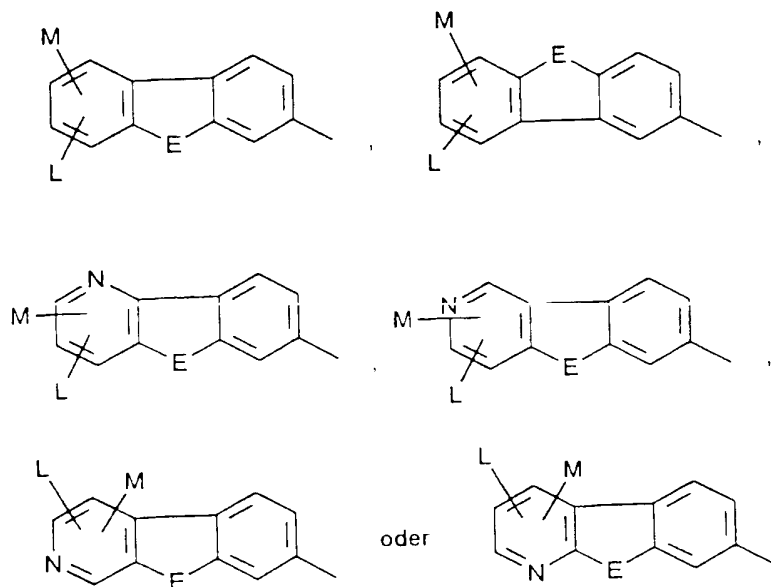
$R^{11}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

D die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$  bedeutet,

$R^6$  Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
25

$R^7$  Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist.

A für einen Rest der Formel



Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl, Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^{18}R^{19}$  bedeuten,

5                    worin

$R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^{16}$  und  $R^{17}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Salze.

10            Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

$R^1$     für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel  $-OR^2$ ,  $O-SO_2R^3$ ,  $-(CO)_aNR^4R^5$  oder  $-CO-R^7$  steht,

worin

15             $R^2$     geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

$R^3$     Methyl, Ethyl, Phenyl oder TolyI bedeutet,

a        eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und

20            Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder tert.Butoxycarbonyl bedeuten,

oder

$R^4$  oder  $R^5$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-R^8$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$  oder  $-\text{SO}_2R^{11}$  bedeutet,

worin

5  $R^8$  Cyclopropyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, oder  
Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

10 oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder  
geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit  
15 jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
eine Gruppe der Formel  $-\text{NR}^{12}R^{13}$  bedeutet,

worin

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

oder

$R^8$  Isoxazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet,

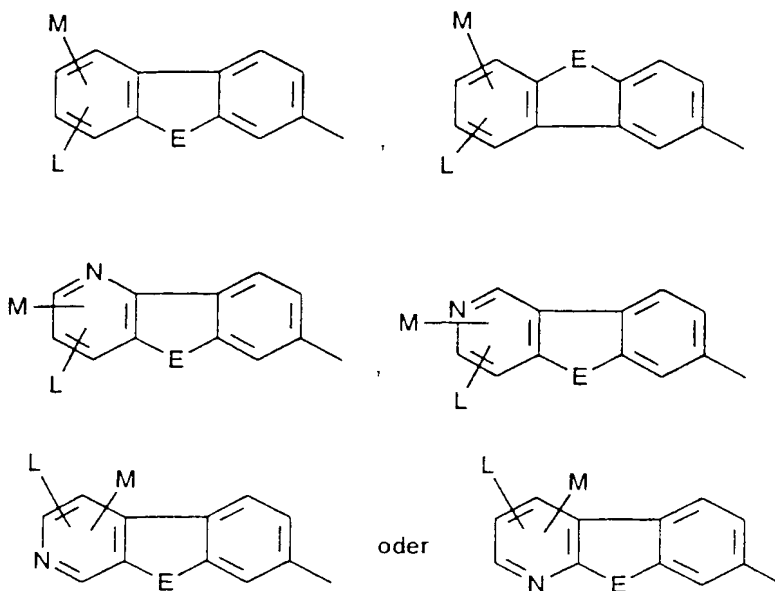
$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

$R^{11}$  Methyl oder Phenyl bedeutet,

25

$R^7$  Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist,

A für einen Rest der Formel



steht,

worin

- 5 E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder die CO-, CH<sub>2</sub>-, SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>, C=NR<sup>15</sup> oder -C=N-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet,

worin

- 10 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl, Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> bedeuten,

15

worin

$R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^{16}$  und  $R^{17}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

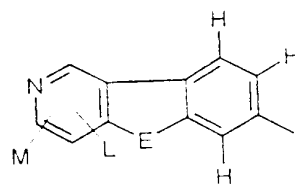
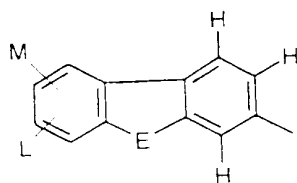
5 und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

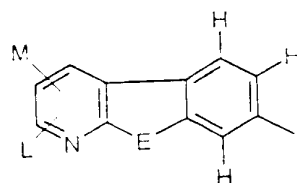
$R^1$  für einen Rest der Formel  $NH-CO-R^8$  steht, worin

10  $R^8$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Fluor- oder Chlor-substituiertes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeutet;

A für einen Rest der Formel



oder



steht.

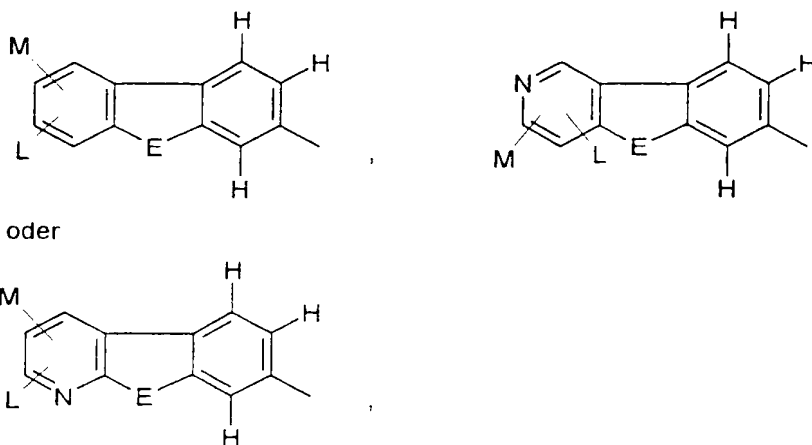
worin

15 E ein Sauerstoffatom oder die  $-CH_2-$ -Gruppe bedeutet.

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Pyridyl, Brom, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder einen Rest der Formel  $-N(CH_3)_2$  bedeuten,

und deren Salze.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) steht der Substituent A besonders bevorzugt für einen Rest der Formel



5

worin

E ein Sauerstoffatom oder die  $-\text{CH}_2-$ Gruppe bedeutet,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Pyridyl, Brom, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder einen Rest der Formel  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  bedeuten.

10

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) steht der Substituent  $\text{R}^1$  ganz besonders bevorzugt für einen Rest der Formel  $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$ , worin

15

$\text{R}^8$  geradkettigen oder verzweigten Alkyl, Fluor- oder Chlor-substituiertes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeutet.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,



Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



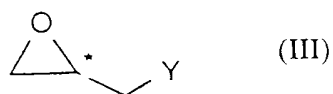
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

5 und

X für eine typische Carboxylschutzgruppe, vorzugsweise für Benzyl steht,

mit Epoxiden der allgemeinen Formel (III)



in welcher

10 Y für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl steht,

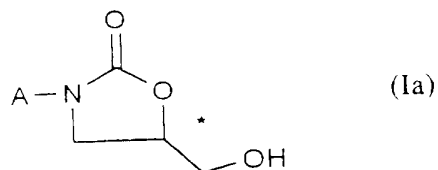
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[B] im Fall R<sup>1</sup> ≠ OH

Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

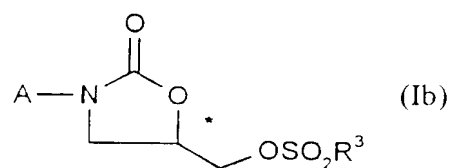
15



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat.

durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



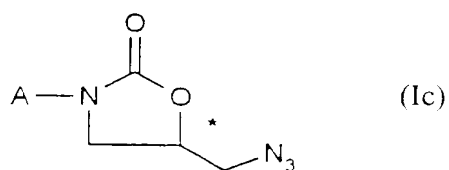
5 in welcher

A und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

10

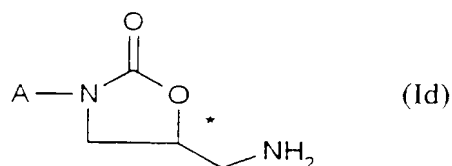


in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

15 diese in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy)<sub>3</sub>-P oder PPh<sub>3</sub>, vorzugsweise (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

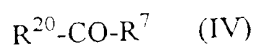


in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

5 und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (IV)



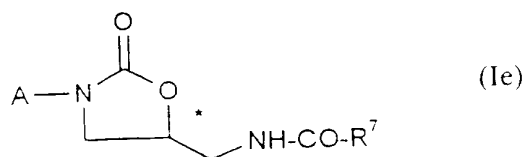
in welcher

$R^7$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

10  $R^{20}$  für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest  $-OCOR^6$  steht,

in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)



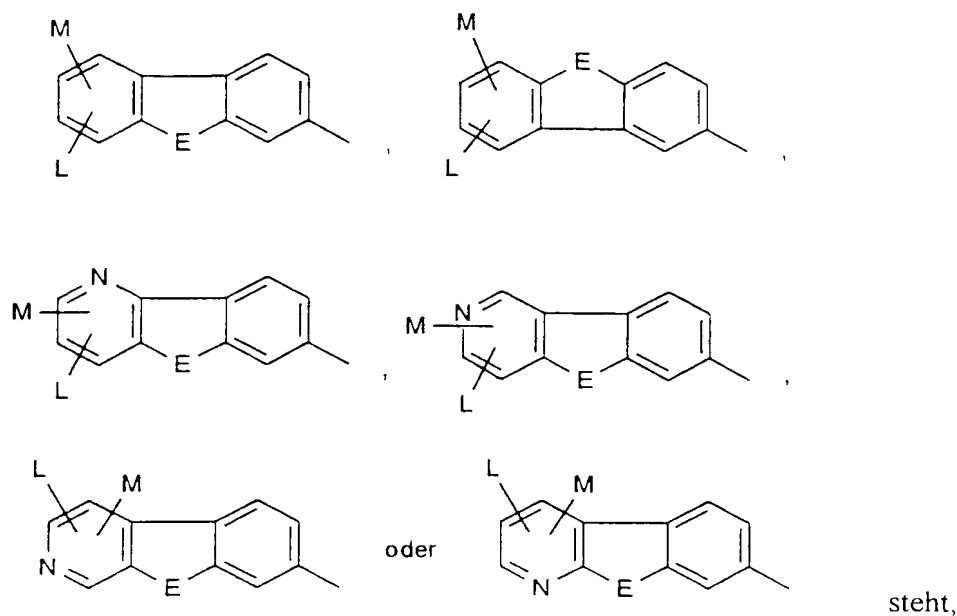
in welcher

A und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

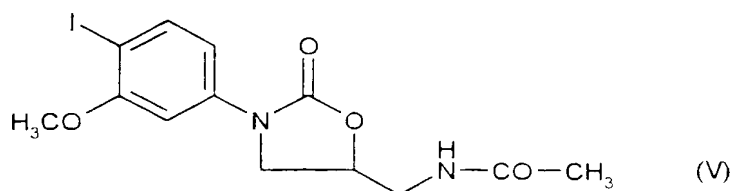
15 herstellt,

oder

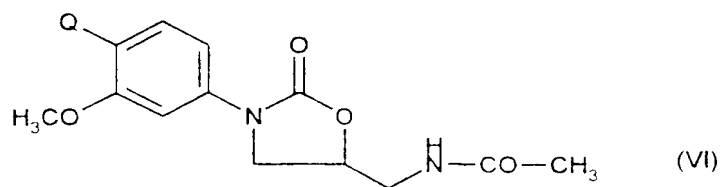
[C] im Fall, daß A für einen der oben aufgeführten Reste



zunächst die Verbindungen der Formel (V)



- 5 durch Umsetzung mit 2-Fluoro- oder Chloro-pyridyltrimethylzinn-Verbindungen in Anwesenheit des Systems Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid / Cu(I)iodid in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

Q für 2-Fluor- oder 2-Chlor-substituiertes Pyridyl steht,

10 überführt,

anschließend die Methoxygruppe in die freie Hydroxyfunktion überführt und in einem letzten Schritt eine Cyclisierung durchführt,

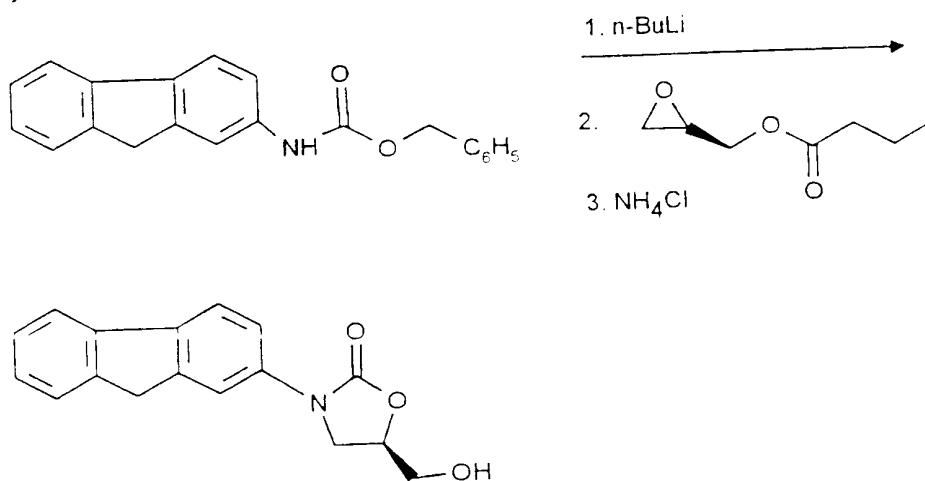
- 5 und im Fall  $E = SO_2$  oder  $SO$ , ausgehend von den entsprechenden amingeschützten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $E = S$ , eine Oxidation nach üblichen Methoden durchführt,

und im Fall L und/oder M = Pyridyl ebenfalls ausgehend von den entsprechenden geschützten, bromierten Aminen der allgemeinen Formel (I), eine Umsetzung mit Dialkyl-pyridylboranen durchführt,

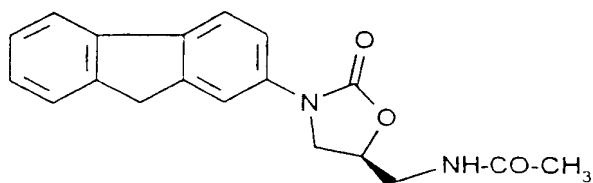
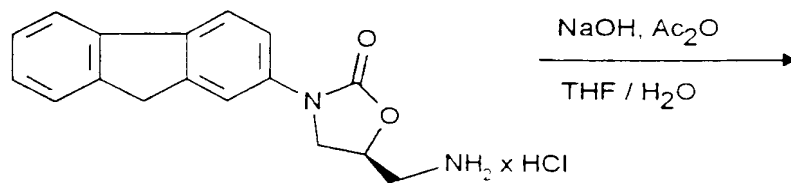
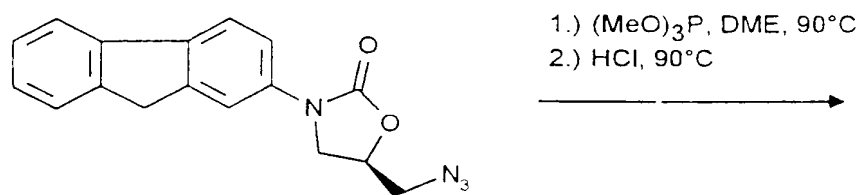
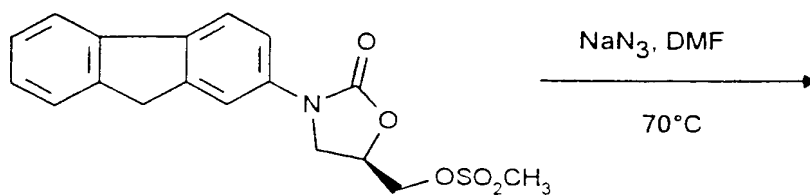
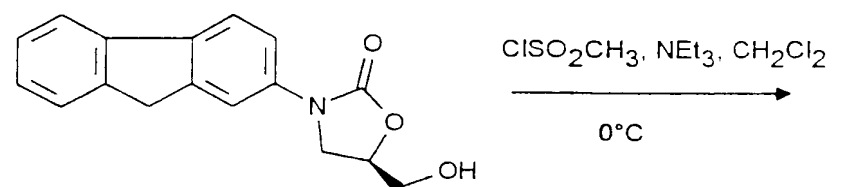
- 10 und gegebenenfalls die einzelnen Substituenten nach üblichen Methoden derivatisiert und/oder einführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

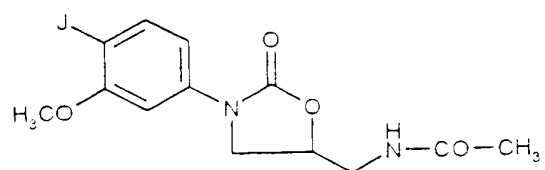
[A]



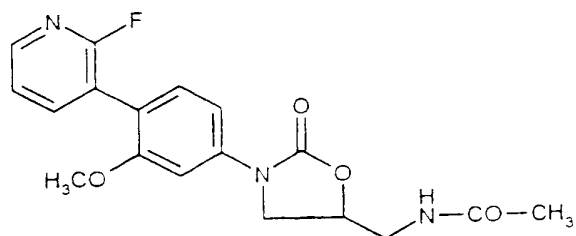
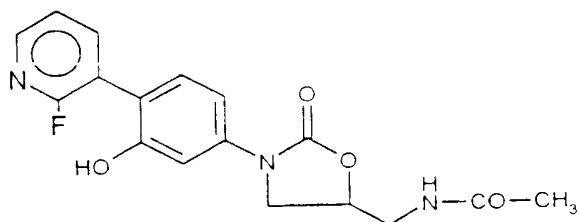
[B]



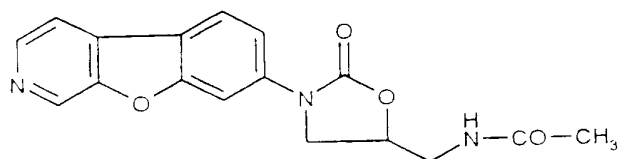
[C]



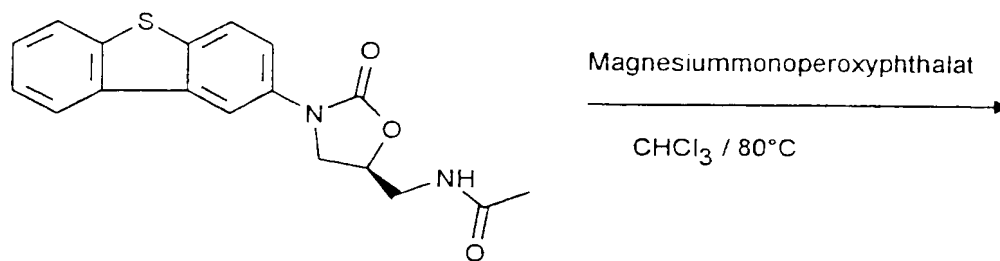
2-Fluoro-3-pyridyltrimethylzinn

Bis(triphenylphosphin)palladium-  
(II)chlorid Cu(I)jodidBBr<sub>3</sub>CsCO<sub>3</sub>

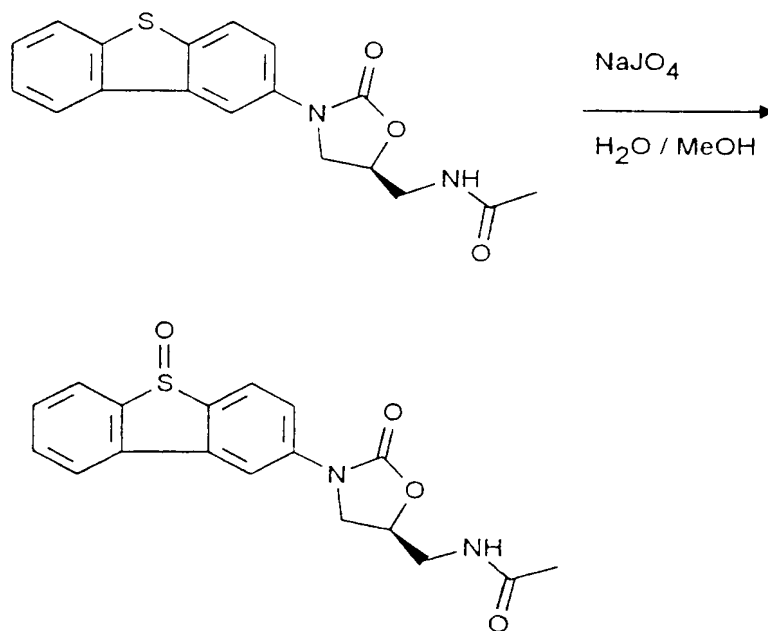
DMF



## Derivatisierungen

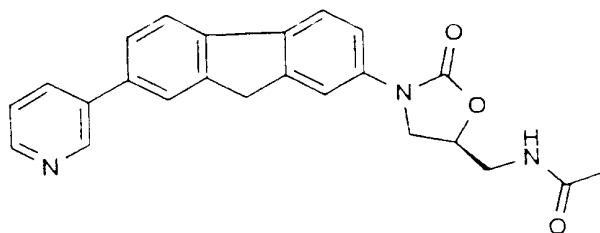
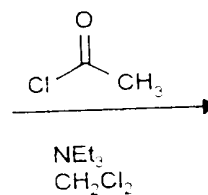
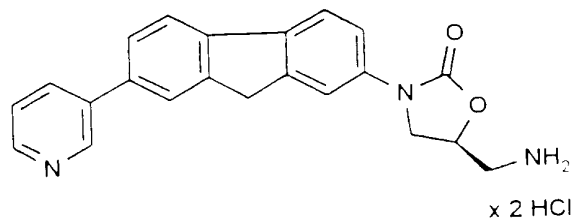
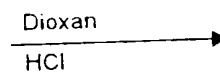
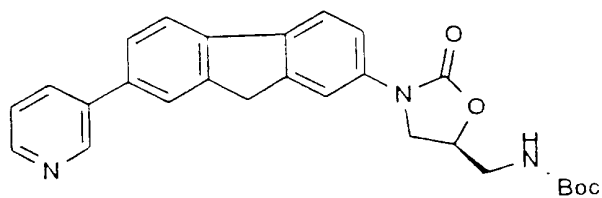
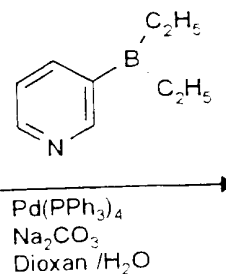
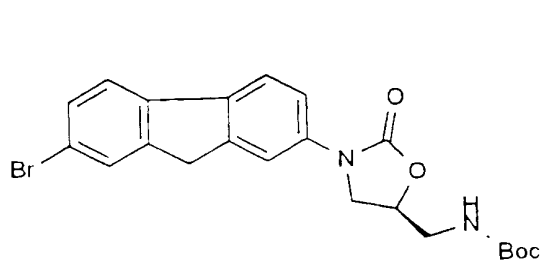
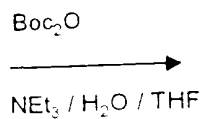
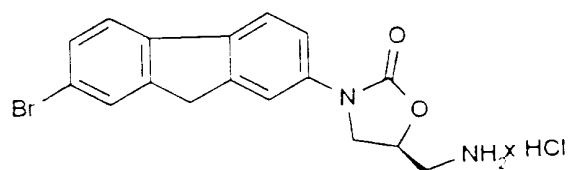


## Derivatisierungen

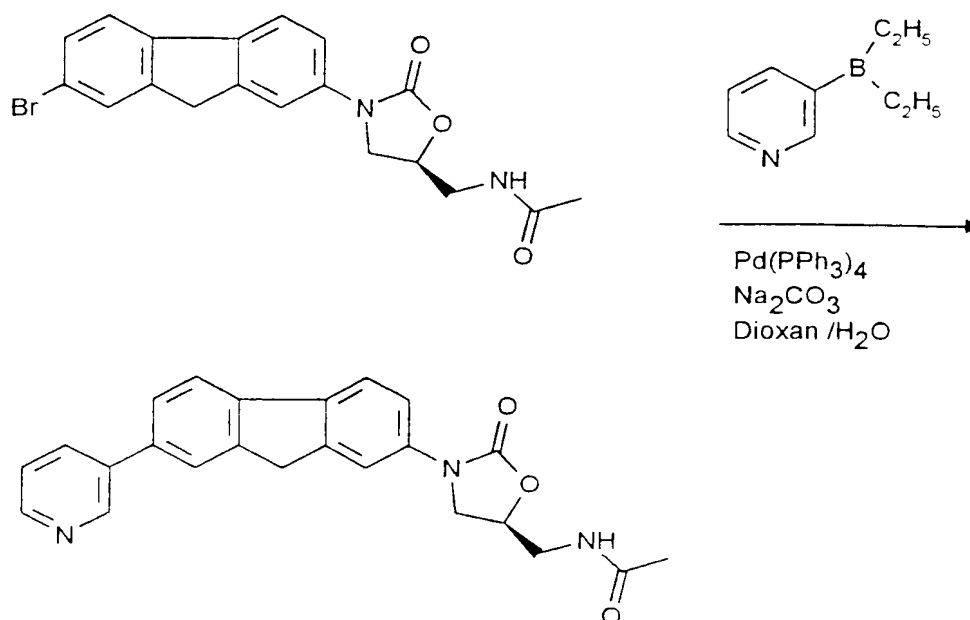




## Derivatisierungen



## Derivatisierungen



Als Lösemittel für das Verfahren [A] eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert. Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden. Bevorzugt sind Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert. Butylmethylether.

Das Verfahren [A] erfolgt mit Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamiden, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, vorzugsweise in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von  $-100^\circ\text{C}$  bis  $+20^\circ\text{C}$ , vorzugsweise von  $-75^\circ\text{C}$  bis  $-40^\circ\text{C}$ .

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert. Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden. Bevorzugt sind Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether und tert. Butylmethylether.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkali-alkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (IV), eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Reduktion der Azide erfolgt mit  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$  und Salzsäure.

Die Reduktionen erfolgen im allgemeinen mit Hydriden in inerten Lösemitteln oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriimid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppen erfolgt im allgemeinen nach üblicher Methode, beispielsweise durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in den oben aufgeführten inerten Lösemitteln in Anwesenheit eines Katalysators mit Wasserstoff-Gas.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt im allgemeinen ebenfalls nach üblichen Methoden, und zwar vorzugsweise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

Die Oxidation zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $E = SO_2$  verläuft im allgemeinen mit Oxidationsmitteln, wie beispielsweise meta-Chlorperbenzoesäure oder Magnesiummonoperoxyphthalat, vorzugsweise Magnesiumperoxyphthalat, in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise

Chloroform in einem Temperaturbereich von 60°C bis 90°C, vorzugsweise bei 80°C und Normaldruck.

5 Die Oxidation zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $E = SO$  verläuft im allgemeinen mit Oxidationsmitteln, wie beispielsweise meta-Chlorperbenzoesäure oder Natriumperjodat, vorzugsweise Natriumperjodat, in dem Lösemittelgemisch Wasser / Methanol, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei 20°C und Normaldruck.

10 Die Kupplungsreaktionen mit den Boronsäure- und Zinnarylverbindungen erfolgen ebenfalls in einem der oben aufgeführten Ether oder Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Toluol und in Anwesenheit eines Palladiumkomplexes.

Als Palladiumkomplexe eignen sich beispielsweise  $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ ,  $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl$  oder  $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ . Bevorzugt ist  $[(C_6H_5)_3P]_4Pd$ .

15 Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

20 Die in Verfahrensvariante [C] verwendete Ankupplung von Trialkylzinn-Verbindungen an Verbindungen der Formel (V) erfolgt bevorzugt in Anwesenheit von Bis(triphenylphosphin)palladium(II) chlorid sowie von Cu(I)iodid oder Cu(I)oxid, als Lösungsmittel kann beispielsweise DMF verwendet werden. Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt bei 20°C bis 80°C, beispielsweise bei etwa 40°C

25 Die Einführung des Pyridylrestes (Substituenten L/M) erfolgt im allgemeinen mit substituierten Dialkylpyridylboranen in Anwesenheit eines der oben aufgeführten Palladiumkomplexe, vorzugsweise  $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ , in einem Ether/Wassergemisch, vorzugsweise Dioxan/Wasser, in einem Temperaturbereich von 20°C bis 150°C, vorzugsweise bei 80°C und Normaldruck.

Die oben aufgeführten anderen Derivatisierungsreaktionen erfolgen im allgemeinen nach den in Compendium of Organic Synthetic Methods, T.T. Harrison und S. Harrison, Wiley Interscience, publizierten Methoden.

Bevorzugt werden Redoxreaktionen, reduktive Aminierung, Umesterung und die Halogenisierung von Methylgruppen mit N-Bromsuccinimid (NBS) oder N-Chlorsuccinimid (NCS) aufgeführt, die im folgenden beispielhaft erläutert werden.

5 Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essig-  
10 ester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

15 Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung erfolgen im allgemeinen in inerten Lösemitteln in Anwesenheit einer Base und eines Dehydratisierungsmittels.

20 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran. Ebenso ist es  
25 möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Tetrahydrofuran.

30 Als Basen für die Amidierung und die Sulfoamidierung eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- und Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethanolat oder -ethanolat, Kaliummethanolat oder -ethanolat oder Kalium-

tert.-butylat, oder organische Amine wie Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Triethylamin oder N-Methylpiperidin.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.

- 5 Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 10 Bei der Durchführung der Amidierung und der Sulfoamidierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol, bezogen auf 1 Mol der jeweiligen Carbonsäure, eingesetzt

- 15 Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder Phosphorsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder 4-Dimethylaminopyridin.

- 20 Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

- 25 Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet.
- 30 Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C, durchgeführt.

5 Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol bezogen auf 1 Mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

10 Die Veresterung erfolgt im allgemeinen mit den entsprechenden Alkoholen in Anwesenheit von Säuren, vorzugsweise Schwefelsäure, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugsweise von 50°C bis 100°C und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20  $A-NH_2$  (VII)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Chlorameisensäureethylester in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat im System Wasser / Tetrahydrofuran in einem  
25 Temperaturbereich von -10°C bis +200°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck umgesetzt.



Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

5 Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, vorzugsweise bei 40°C und Normaldruck.

Die Freisetzung der Hydroxyfunktion erfolgt in Dichlorethan in Anwesenheit von  $\text{BBr}_3$  bei Raumtemperatur und Normaldruck.

10 Die Cyclisierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Dimethylformamid (DMF), in Anwesenheit von Caesiumcarbonat bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (VI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

15 Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfungssubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentration des Wirkstoffes enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca.  $10^4$  koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten  
20 wurden bei 37°C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert ( $\mu\text{g/ml}$ ) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war.

MHK-Werte ( $\mu\text{g/ml}$ ):

Bsp.-Nr.	S.aureus 133	S.aureus 48N	S. aureus 25701	S.aureus 9TV	E. coli Neumann	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa W
62	0,5	0,5	0,5	0,25	>64	>64	>64
63	1	1	1	0,25	>64	>64	>64
64	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
66	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
67	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
68	0,5	0,5	0,5	<0,25	>64	>64	>64
73	0,5	0,5	0,5	<0,25	>64	>64	>64
74	0,25	1	0,5	0,25	>64	>64	>64
75	1	1	0,5	0,25	>64	>64	>64
77	0,5	0,5	0,25	0,5	>64	>64	>64
78	1	1	0,25	0,5	>64	>64	>64
83	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
84	1	1	1	1	>64	>64	>64

Bsp.-Nr.	S.aureus 133	S.aureus 48N	S. aureus 25701	S.aureus 9TV	E. coli Neumann	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa W
87	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
88	0,25	0,5	0,5	0,25	>64	>64	>64
89	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	>64	>64
104	1	1	1	1	>64	>64	>64
121	1	1	1	0,5	>64	>64	>64

Für schnellwachsende Mykobakterien wurde die MHK-Bestimmung in Anlehnung an die von Swenson beschriebene Methode der Bouillon Mikrodilution durchgeführt [vgl. J. M. Swenson, C. Thornberry, U.A. Silcox, Rapidly growing mycobacteria. Testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth microdilution. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 22, 186-192 (1982)]. Abweichend davon war das mit 0,1Vol.-% Tween 80 versetzte Hirn-Herzextrakt Medium.

Die verwendeten Mykobakterienstämme wurden von der DSM (Dt. Sammlung von Mikroorganismen, Braunschweig) bezogen. Sie wurden in einer feuchten Kammer bei 37°C bebrütet.

Die MHK-Werte wurden nach 2-4 Tagen abgelesen, wenn die präparatfreien Kontrollen durch Wachstum trüb waren. Der MHK-Wert definiert sich als die niedrigste Präparatkonzentration, die makroskopisch sichtbares Wachstum völlig inhibiert.

**MHK-Werte ( $\mu\text{g/ml}$ )**

**Keim: Mycobacterium smegmatis**

Bsp.-Nr.	DSM 43061	DSM 43465
63	8	4
68	32	16
73	32	16
77	8	4
78	16	16
83	2	1
87	2	2
88	1	0,25
89	1	0,5
90	4	4
99	8	>64
100	1	0,5
101	8	16
103	4	4
104	2	2
106	4	4
121	4	2
125	8	8

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Bakterien sowie Mycobacterien, Haemophilus influenzae und anaerobe Keime. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen, wie Mycoplasmen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

**Anhang zum experimentellen Teil:**Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie

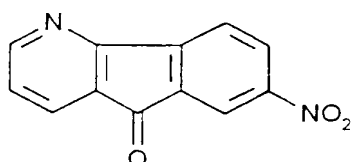
- I      Dichlormethan / Methanol  
II      Dichlormethan  
5      III      Dichlormethan / Petrolether

Abkürzungen:

	Boc	tert. Butyloxycarbonyl
	DMF	Dimethylformamid
	$\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
10	BuLi	Butyllithium
	LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
	Ph	Phenyl
	Me	Methyl
	THF	Tetrahydrofuran

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

## 7-Nitro-4-azafluoren



- 5 18 g (0,1 mol) 4-Azafluoren-9-one werden in 44 ml Eisessig, 44 ml konzentrierter Schwefelsäure und 48 ml rauchender Salpetersäure gelöst und drei Stunden auf 100°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, die entstandenen Kristalle abgesaugt, in Natriumcarbonat-Lösung verrührt und gründlich mit Wasser und Eisessig gewaschen.
- 10 Ausbeute: 20 g (88% d.Th.)  
Schmp.: 181-184°C  
 $R_f = 0,45$  (I, 100:1)

Analog zum Beispiel I werden die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen hergestellt:

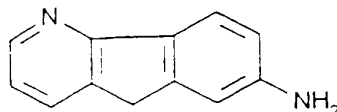
15 **Tabelle I:**

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	$R_f$
II		86	203-205	0,35 (I, 100:1)



**Beispiel III**

## 7-Amino-4-azafluoren



- 5 5,74 g (0,025 mol) 7-Nitro-4-azafluoren werden mit 9 ml Hydrazinhydrat in 50 ml Diethylenglykol zunächst 15 Minuten auf 100°C und anschließend eine Stunde auf 195°C erwärmt. Das auf ca. 80°C abgekühlte Gemisch wird auf Eiswasser gegeben, die Kristalle werden isoliert, in Essigester aufgenommen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan : Methanol 100:5) gereinigt.
- 10 Ausbeute: 2 g (37% d.Th.)  
 $R_f = 0,32$  (I, 100:5)

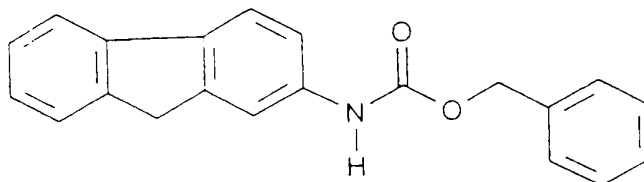
Analog zum Beispiel III werden die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle II:

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	$R_f$
IV	<chem>Nc1ccc2c3ccncc3cc2c1</chem>	70%	198-200	0,53 (I, 9:1)

**Beispiel V**

## 2-Benzyloxycarbonylaminofluoren



- 1,99 g (0,011 mol) 2-Aminofluoren werden in 12 ml Wasser, 24 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 24 ml THF bei 0°C vorgelegt. Anschließend werden 1,76 ml (0,012 mol) Chlorameisensäureethylester zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird mit Essigester versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

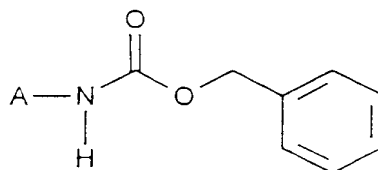
Ausbeute: 3,1 g (91% d.Th.)

Schmp.: 142-144°C

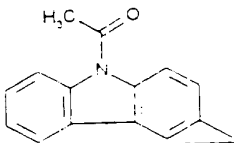
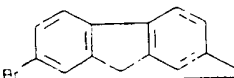
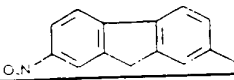
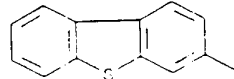
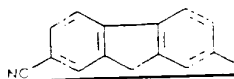
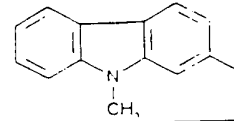
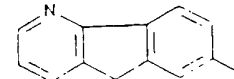
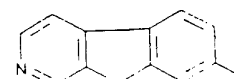
R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 0,63

- 10 Analog zum Beispiel V werden die in der Tabelle III aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle III:

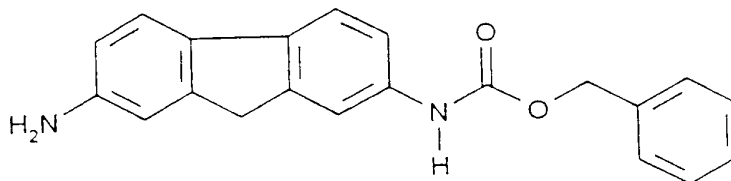


Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
VI		70	128-130	0,5 (II)
VII		96	155-158	0,77 (I, 100:2)
VIII		97	120-122	0,8 (II)
IX		73	151-153	0,45 (II)
X		95	165-167	0,85 (I, 100:5)
XI		97	146-148	0,71 (II)

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
XII		95	83-85	0,56 (I, 100:1)
XIII		99	163-165	0,33 (II)
XIV		92	204-207	0,91 (III, 2:1)
XV		64	135-137	0,63 (II)
XVI		80	183-185	0,40 (II)
XVII		51	147-149	0,45 (II)
XVIII		84	168-170	0,29 (I, 100:5)
XIX		36	-	0,28 (I, 100:5)

## Beispiel XX

10 2-Amino-7-benzyloxycarbonylaminofluoren



24,86 g (0,069 mol) der in Beispiel XIV erhaltenen Verbindung werden in 460 ml Ethanol, 120 ml Wasser und 4,8 g Calciumchlorid zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 142,6 g (2,07 mol) Zink-Staub portionsweise zugegeben und eine Stunde Rückfluß gekocht. Es wird heiß filtriert und eingeeengt. Das

15

Rohprodukt wird in Methanol / Dichlormethan 1:3 verrührt. Der erhaltene Feststoff wird isoliert und getrocknet. Die Mutterlauge wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 100:5) gereinigt.

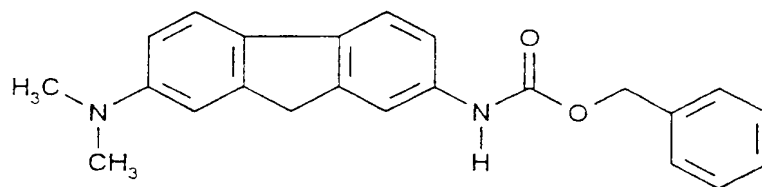
Ausbeute: 14 g (61% d.Th.)

5 Schmp.: 155-157°C

$R_f$  (I, 100:5): 0,64

### Beispiel XXI

2-Benzoyloxycarbonylamino-7-dimethylamino-9-fluoren



10 7 g (0,0224 Mol) der in Beispiel XX erhaltenen Verbindung werden mit 5,6 ml (0,07 mol) einer 30% Formaldehydlösung in 70 ml Methanol vorgelegt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung aus 1,47 g (0,0224 mol) Natriumcyanoborhydrid und 1,54 g (0,0112 mol) Zinkchlorid in 70 ml Methanol gegeben. Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, mit 140 ml 0,1 N Natronlauge und

15 Essigester versetzt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt.

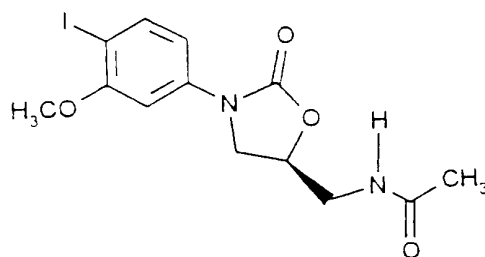
Ausbeute: 4,4 g (55% d.Th.)

Schmp.: 170-173°C

20  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 0,17

## Beispiel XXII

(5S)-3-(3-Methoxy-4-iodophenyl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



5 Zu einer Suspension von (5S)-(3-Methoxyphenyl)-5-acetylaminomethyl-2-oxazolidinon (J. Med. Chem. 1992, 35; 264 mg, 1,0 mmol), Silberacetat (250 mg, 1,5 mmol), Dichlormethan (30 ml) und Acetonitril (20 ml) wird eine Lösung aus Iod (254 mg, 1,0 mmol) in Dichlormethan (25 ml) gegeben. Nach 16 h wird mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, 10 über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die Lösemittel in Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 370 mg (95% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,70 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 6,60 (dd, 1H); 6,25 (bt, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,05 (t, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,50 - 3,85 (m, 3H); 2,00 (s, 3H).

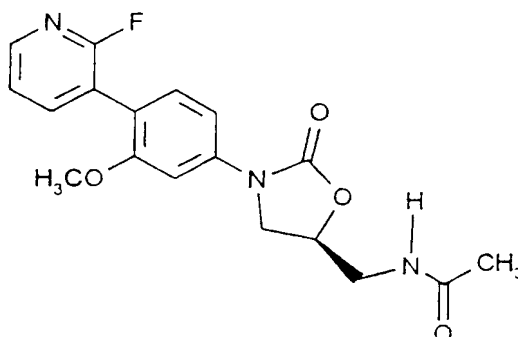
15 Analog der Vorschrift des Beispiel XXII werden die in Tabelle IV aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle IV:

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	$R_f$
XXIII		90	0,33

**Beispiel XXIV**

(5S)-3-(4-(2-Fluoro-3-pyridyl)-3-methoxyphenyl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



- 5 Eine Mischung der Verbindung aus Beispiel XXII (780 mg; 2,0 mmol) gelöst in 20 ml DMF, (2-Fluoro-3-pyridyl)trimethylzinn (Tetrahedron 1994, 50, 2454; 926 mg; 2,4 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (83,6 mg; 0,12 mmol) wird mit Kupfer(I)iodid (24,2 mg, 0,18 mmol) versetzt und 17 h bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert, und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 450 mg (63%)

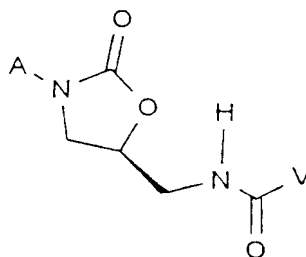
$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1) = 0,34

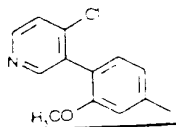
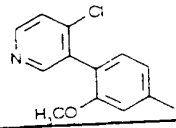
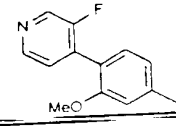
MS (ESI):  $m/z$  = 360 ( $M+H^+$ )

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 8,20 (m, 2H); 7,95 (t, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 4,70 (m, 1H); 4,25 (t, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 1,95 (s, 3H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIV wurden die in der Tabelle V aufgeführten Verbindungen dargestellt:

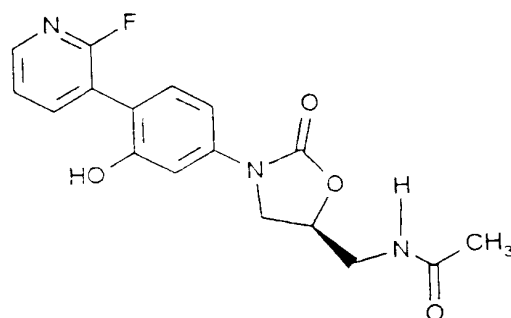
**Tabelle V:**



Bsp.-Nr.	A	V	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (I)
XXV		CH <sub>3</sub>	30	0,28 (10:1)
XXVI		OCH <sub>3</sub>	44	0,31 (100:5)
XXVII		CH <sub>3</sub>	33	0,14 (10:1)

## 5 Beispiel XXVIII

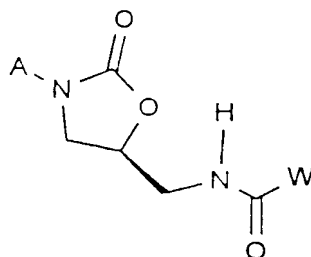
(5S)-3-(4-(2-Fluoro-3-pyridyl)-3-hydroxyphenyl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



- 10 Eine Lösung der Verbindung aus Beispiel XXIV (285 mg; 0,8 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird bei -25°C mit BBr<sub>3</sub> (1 M in Dichlormethan, 5,55 ml, 5,55 mmol) versetzt und anschließend weitere 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Puffer-Lösung (pH = 7) gegeben, mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert (3 x). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abgezogen.
- 15 Ausbeute 220 mg (79% d.Th.)  
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ = 9,90 (s, 1H), 8,25 (t, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 7,85 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,70 (m, 1H); 4,10 (t, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,35 (m, 2H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXVIII werden die in der Tabelle VI aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle VI:



5

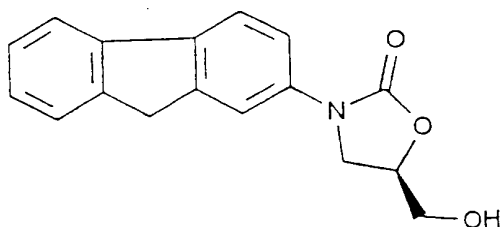
Bsp.-Nr.	A	W	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (I)
XXIX		CH <sub>3</sub>	91	0,17 (10:1)
XXX		OCH <sub>3</sub>	46	0,19 (100:5)
XXXI		CH <sub>3</sub>	81	0,33 (10:1)



### Herstellungsbeispiele

#### Beispiel 1

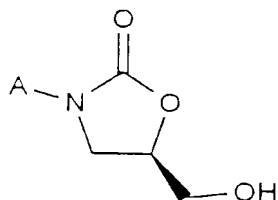
(5R)-3-(2-Fluorenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on




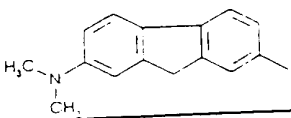
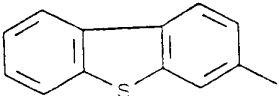
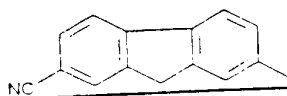
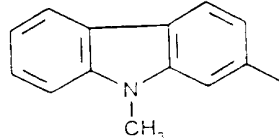
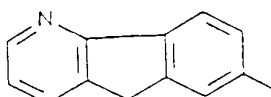
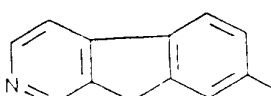
- 5 3,15 g (0,01 mol) der im Beispiel V erhaltenen Verbindung werden in 40 ml THF  
p.a. bei -78°C unter Argon vorgelegt. Es werden 4 ml (0,01 mol) 2,5 molare  
Butyllithiumlösung in Hexan und anschließend 1,4 ml (0,01 mol) (R)-Buttersäure-  
2,3-epoxypropylester zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt  
10 fünf Stunden nach. Der Ansatz wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und  
Essigester gequenchet, zusätzlich mit Dichlormethan / Methanol versetzt und die  
organische Phase wird abgetrennt. Der nach dem Trocknen und Einrotieren erhal-  
tene Rückstand wird in Methanol verrührt und die erhaltenen Kristalle getrocknet.  
Ausbeute: 2 g (71% d.Th.)  
Schmp.: 230-234°C
- 15  $R_f$  (I, 9:1) : 0,5

Analog zum Beispiel 1 konnten die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen aus  
den entsprechenden Benzyloxycarbonylaminoverbindungen erhalten werden.

Tabelle 1:

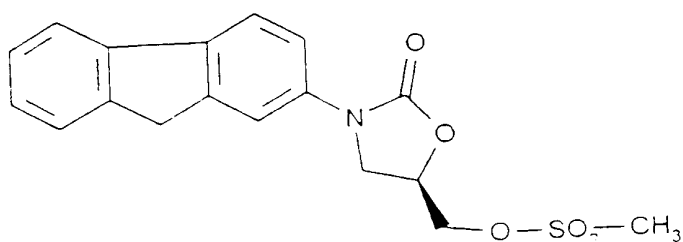


Bsp.- Nr.	A	Base	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
2		BuLi	78	170-172	0,28 (I, 100:5)
3		BuLi	60	195-197	0,24 (I, 100:5)
4		BuLi	68	180-182	0,29 (I, 100:5)
5		BuLi	Rohprodukt	231-233	0,32 (I, 100:5)
6		LiHMDS	61	225-227	0,31 (I, 100:5)
7		LiHMDS	83	228-230	0,26 (I, 100:5)
8		BuLi	88	178-180	0,33 (I, 100:5)
9		LiHMDS	53	218-221	0,19 (I, 100:5)

Bsp.-Nr.	A	Base	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
10		LiHMDS	67	198-200	0,33 (l, 100:5)
11		LiHMDS	46	235-238	0,38 (l, 100:5)
12		BuLi	86	257-259	0,32 (l, 100:5)
13		LiHMDS	78	-	0,27 (l, 100:5)
14		BuLi	95	-	0,29 (l, 100:5)
15		LiHMDS	64	208-210	0,24 (l, 100:5)
16		LiHMDS	35	175-177	0,15 (l, 100:5)

## Beispiel 17

(5R)-3-(2-Fluorenyl)-5-(methansulfonyloxymethyl)-oxazolidin-2-on



9,8 g (0,035 mol) der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden mit 9,6 ml (0,069 mol) Triethylamin in 200 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden 5

- 5 ml (0,065 mol) Methansulfonylchlorid zugetropft und 20 Minuten bei 0°C und fünf Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, der Rückstand zweimal in Dichlormethan / Methanol aufgekocht, die vereinigten Filtrate mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:2) gereinigt.

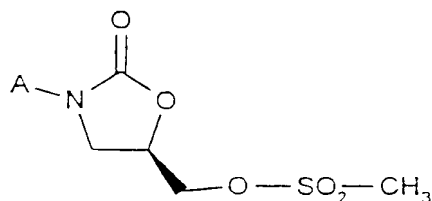
Ausbeute: 8,3 g (66% d.Th.)

Schmp.: 183-186°C

R<sub>f</sub> (I, 100:2): 0,35

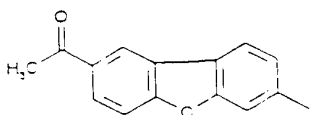
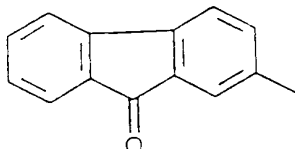
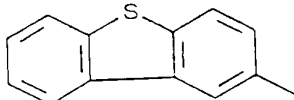
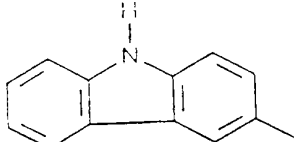
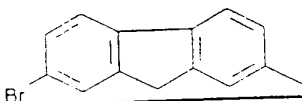
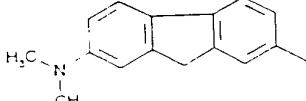
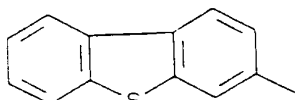
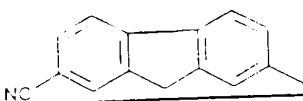
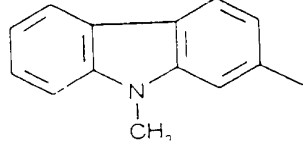
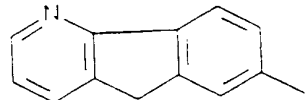
- 10 Analog zum Beispiel 17 werden die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen erhalten.

Tabelle 2:



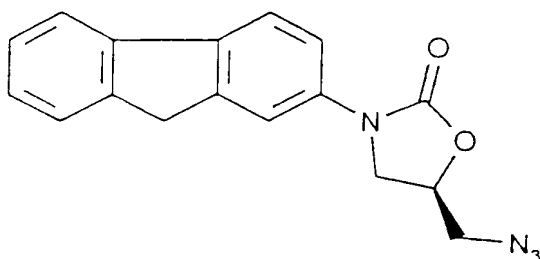
15

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
18		88	-	0,33 (I, 100:2)
19		70	195-199	0,65 (I, 100:5)
20		quant.	170-172	0,59 (I, 100:5)
21		Rohprodukt	-	0,48 (I, 100:2)

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
22		86	207-210	0,70 (1, 100:5)
23		97	199-202	0,75 (1, 100:5)
24		93	175-177	0,74 (1, 100:5)
25		Rohprodukt	-	-
26		98	170-172	0,69 (1, 100:5)
27		58	235-238	0,64 (1, 100:5)
28		quant.	218-220	0,71 (1, 100:5)
29		71	191-194	0,61 (1, 100:2)
30		98	-	0,57 (1, 100:5)
31		93	195-197	0,57 (1, 100:5)

**Beispiel 32**

(5R)-3-(2-Fluorenyl)-5-azidomethyl)-oxazolidin-2-on



8,23 g (0,023 mol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden mit 1,94 g (0,03 mol) Natriumazid in 27 ml DMF unter Argon zwei Stunden bei 70°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegeben, und der ausfallende Feststoff isoliert. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Methanol verrieben und mit Ether gewaschen.

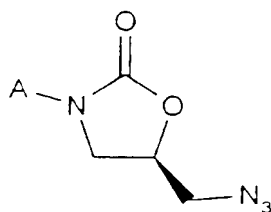
Ausbeute: 6,9 g (98% d.Th.)

Schmp.: 152-155°C

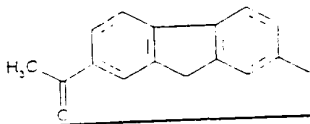
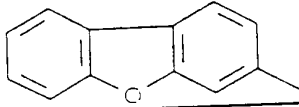
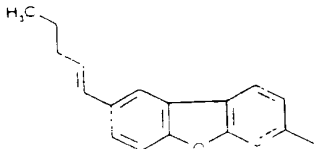
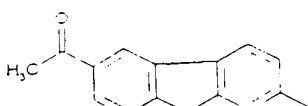
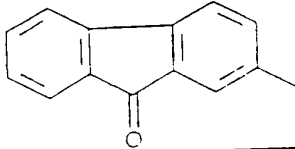
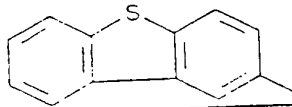
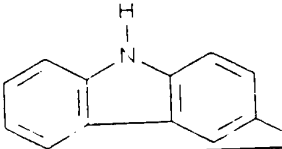
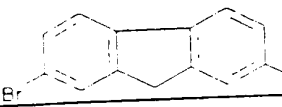
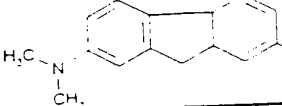
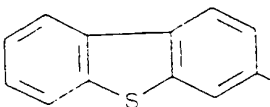
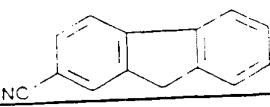
R<sub>f</sub> (I, 100:2): 0,75

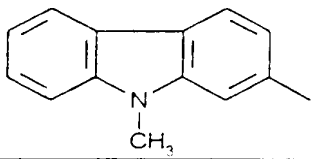
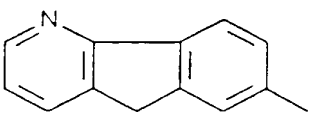
Analog zu Beispiel 32 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen synthetisiert:

Tabelle 3:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
33		87	-	0,69 (I, 100:2)

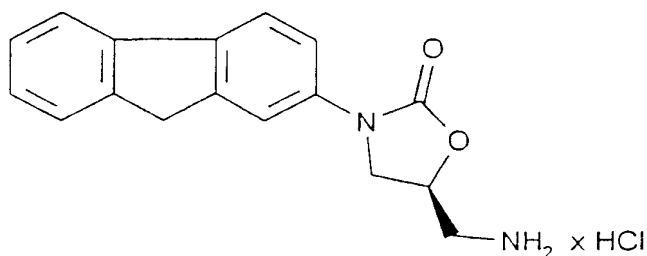
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
34		98	168-170	0,60 (1, 100,5)
35		89	161-163	0,30 (11)
36		quant	-	0,8 (1, 100,2)
37		96	168-170	0,81 (1, 100,5)
38		89	148-151	0,14 (11)
39		94	Ol	0,78 (1, 100,2)
40		55	208-210	0,59 (1, 100,2)
41		91	198-200	0,91 (1, 100,2)
42		77	190-193	0,7 (1, 100,2)
43		92	159-162	0,56 (1, 100,1)
44		96	198-200	0,67 (1, 100,2)

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
45		96	-	0,8 (I, 100:2)
46		100	158-160	0,64 (I, 100:5)

**Beispiel 47**

(5S)-3-(2-Fluorenyl)-5-(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Hydrochlorid

5



5,48 g (0,0179 mol) der Verbindung aus Beispiel 32 werden in 30 ml Ethylenglykoldimethylether auf 50°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden langsam 2,5 ml (0,021 mol) Trimethylphosphit zugetropft. Anschließend wird 30 Minuten bei 100°C nachgerührt. Nach Zugabe von 3,58 ml 6 N Salzsäure wird nochmals eine Stunde bei 100°C nachgerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden isoliert, mit Methanol / Ether versetzt, isoliert und nochmals mit Methanol verrieben.

Ausbeute: 3,5 g (48% d.Th.)

Schmp.: 293-296°C (unter Zersetzung)

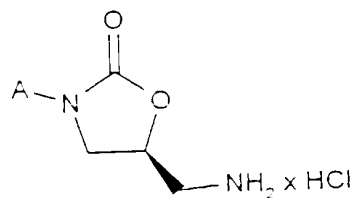
15 R<sub>f</sub> (I, 9:1): 0,29

Die säulenchromatographische Reinigung der Mutterlauge liefert nochmals 800 mg des freien Amins (12%), Schmp.: 173-175°C.

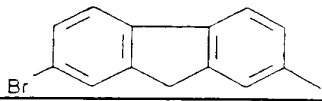
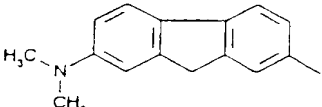
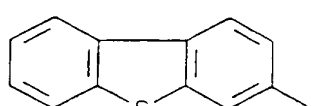
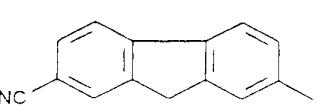
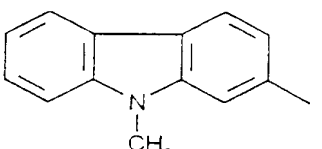
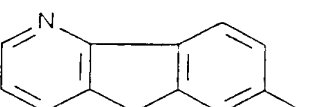
Analog zum Beispiel 47 werden die Verbindungen der Tabelle 4 hergestellt:



Tabelle 4:

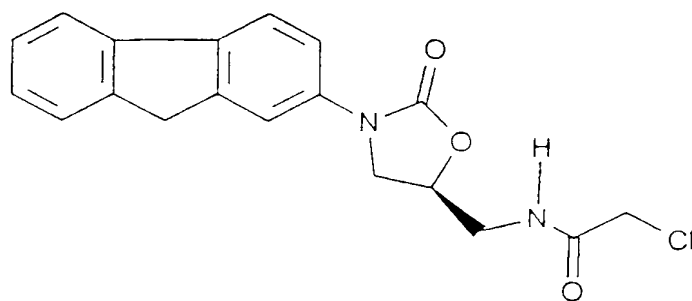


Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
48		91	-	0,32 (1, 9:1)
49		60	>280	0,38 (1, 9:1)
50		55	>270	0,38 (1, 2:1)
51		50	255-258	0,16 (1, 100:5)
52		97	>260	0,43 (1, 2:1)
53		66	240-244	0,21 (1, 9:1)
54		68	249-252	0,45 (1, 2:1)
55		quant.	215-218	0,32 (1, 2:1)

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R <sub>f</sub> *
56		76	>260	0,34 (I, 2:1)
57		88	245	0,54 (I, 2:1)
58		80	>260	0,35 (I, 9:1)
59		68	>260	0,20 (I, 9:1)
60		67	>260	0,54 (i, 2:1)
61		94	231-234 (Z)	0,27 (I, 2:1)

## Beispiel 62

(5S)-3-(2-Fluorenyl)-5-(chlor-acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



- 10 316 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54 werden mit 0,3 ml (2,2 mmol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und 0,08 ml (1 mmol) Chloracetylchlorid zugetropft. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die organische Phase abgetrennt und ein-

rotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) gereinigt. Das erhaltene Produkt wird in Dichlormethan / Ether verrieben.

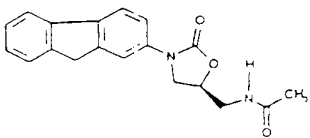
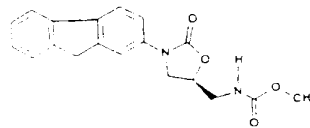
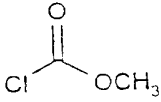
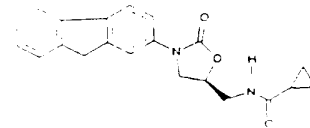
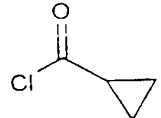
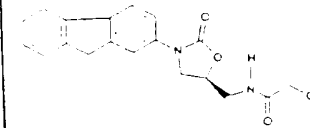
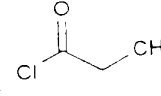
Ausbeute: 216 mg (60% d.Th.)

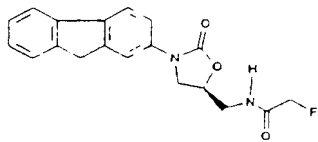
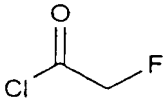
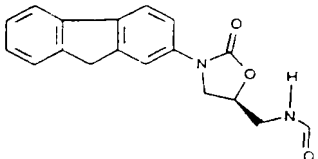
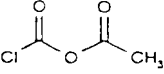
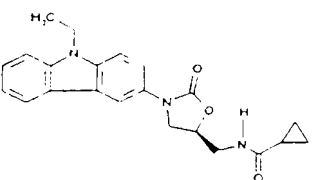
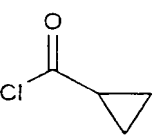
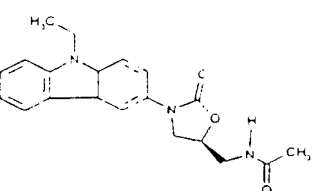
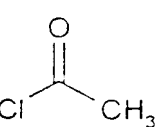
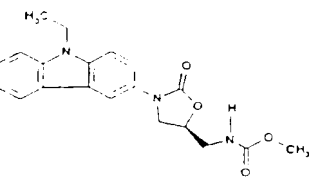
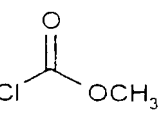
Schmp.: 208-210°C

5  $R_f$  (I, 100:5): 0,43

Analog zum Beispiel 62 werden bei der Umsetzung der Amine (Beispiele 27-39) mit den angegebenen Acetylierungsmitteln die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen erhalten:

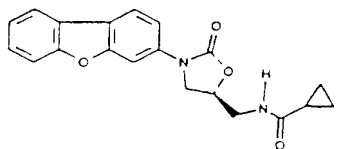
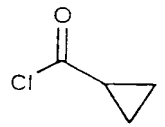
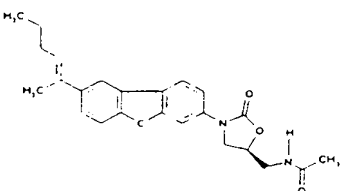
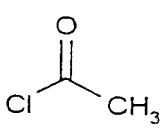
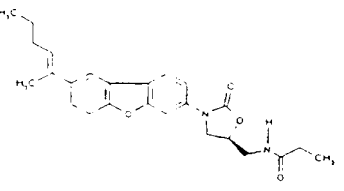
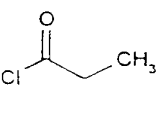
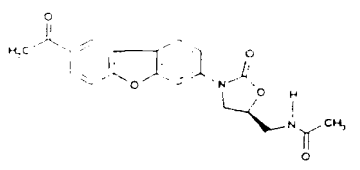
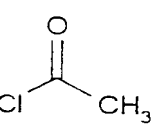
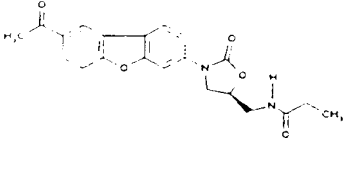
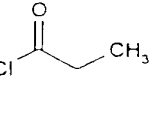
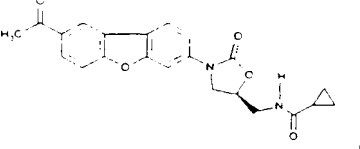
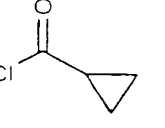
Tabelle 5:

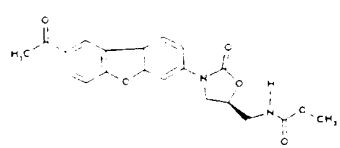
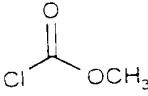
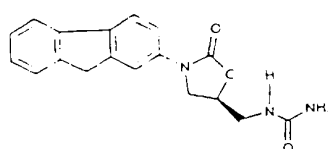
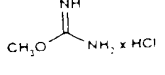
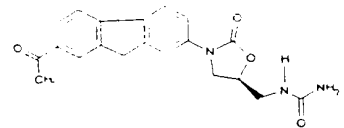
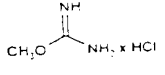
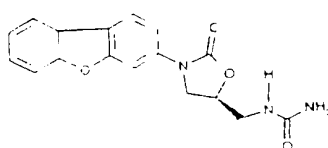
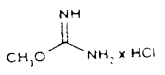
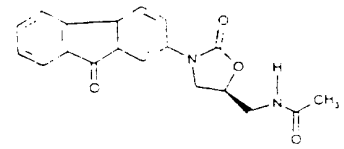
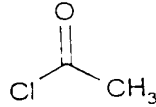
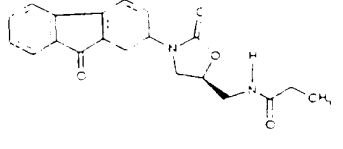
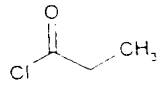
Bsp.-Nr.	Struktur	Acetylierungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	$R_f$
63		Ac <sub>2</sub> O	62	208-210	0,44 (I, 100:5)
64			26	190-192	0,16 (I, 100:2)
65			62	235-237	0,28 (I, 100:5)
66			64	220-222	0,16 (I, 100:5)

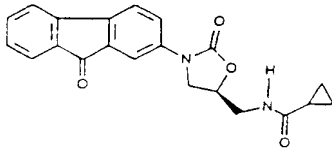
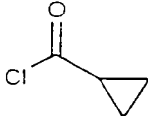
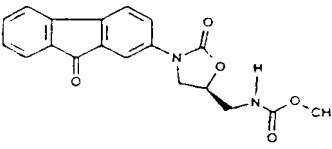
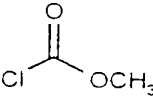
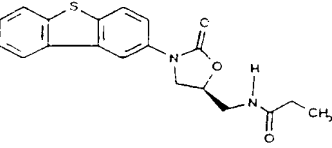
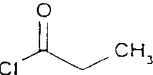
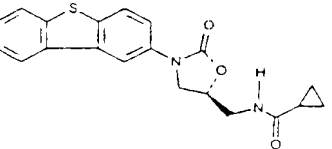
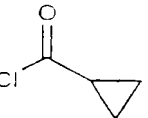
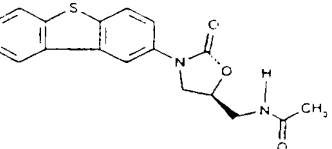
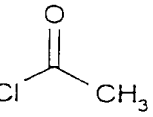
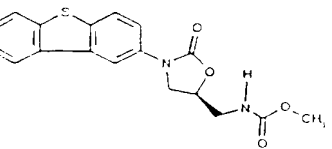
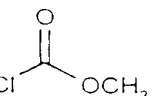
Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
67			67	218-220	0,45 (I, 100:5)
68			60	180-182	0,33 (I, 100:5)
69			54	108-110	0,20 (I, 100:2)
70			68	118-120	0,05 (I, 100:5)
71			56	150-152	0,22 (I, 100:2)

5

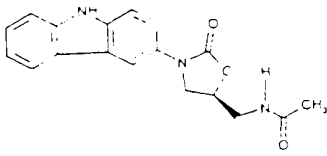
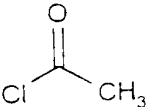
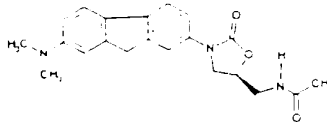
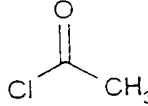
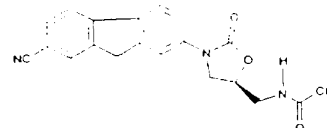
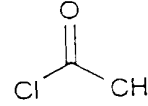
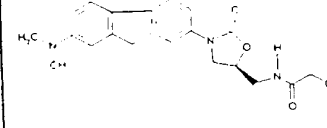
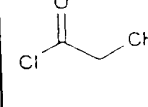
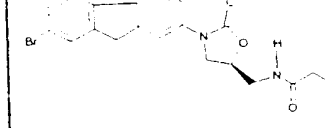
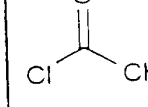
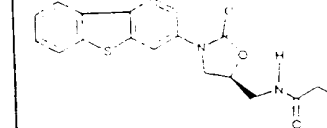
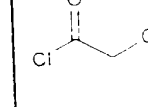
Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
72			59	228-230	0,09 (1, 100:2)
73			61	243-245	0,33 (1, 100:5)
74			68	245-247	0,27 (1, 100:2)
75			41	217-219	0,34 (1, 100:5)
76			74	257-259	0,33 (1, 100:5)
77			80	216-218	0,27 (1, 100:5)
78			77	220-222	0,17 (1, 100:5)
79			47	200-202	0,51 (1, 100:5)

Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
80			79	228- 230	0,16 (I, 100:2)
81			43	183- 185	0,24 (I, 100:5)
82			40	184- 186	0,41 (I, 100:5)
83			26	245- 247	0,24 (I, 100:5)
84			36	253- 255	0,24 (I, 100:5)
85			28	260- 262	0,16 (I, 100:5)

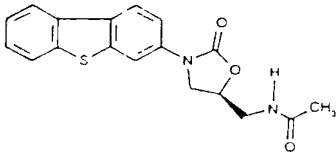
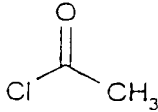
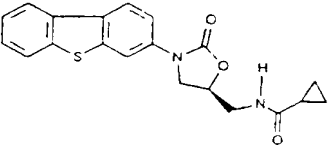
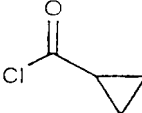
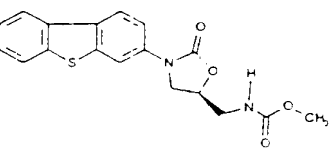
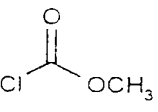
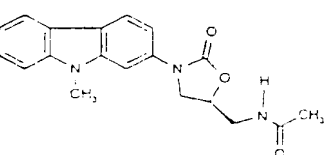
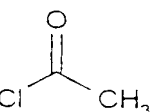
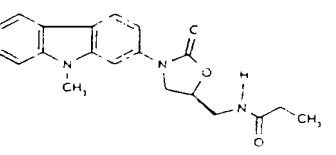
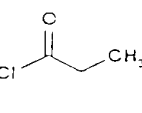
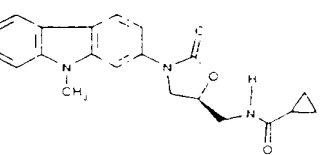
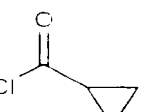
Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
86			27	208- 210	0,56 (I, 100:5)
87			43	>250° C	0,53 (I, 10:1)
88			16	-	0,56 (I, 10:1)
89			51	>250	0,55 (I, 10:1)
90			51	248- 250	0,31 (I, 100:5)
91			63	203- 205	0,37 (I, 100:5)

Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
92			46	233- 235	0,20 (I, 100.2)
93			12	145- 147	0,48 (I, 100.5)
94			60	175- 177	0,16 (I, 100.2)
95			64	198- 200	0,45 (I, 100.5)
96			28	181- 183	0,48 (I, 100.5)
97			18	130- 132	0,61 (I, 100.5)



Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
98			30	178- 181	0,24 (1, 100:5)
99			46	228- 230	0,16 (1, 100:5)
100			57	180- 182	0,32 (1, 100:5)
101			26	218- 220	0,16 (1, 100:5)
102			77	238- 240	0,22 (1, 100:5)
103			71	228- 230	0,28 (1, 100:5)

5

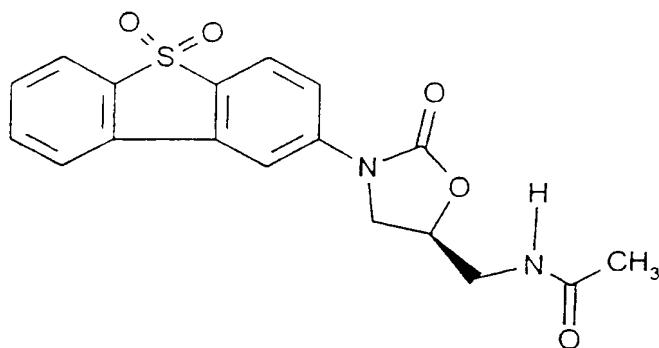
Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
104			74	225- 227	0,4 (1, 100:5)
105			70	235- 237	0,45 (1, 100:5)
106			36	203- 205	0,62 (1, 100:5)
107			82	237- 239	0,2 (1, 100:2)
108			88	197- 199	0,11 (1, 100:2)
109			87	215- 217	0,15 (1, 100:2)

5

Bsp.- Nr.	Struktur	Acetylie- rungsmittel	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
110			56	175- 177	0,17 (1, 100:2)
111			53	177- 179	0,26 (1, 100:5)
112			68	198- 200	0,27 (1, 100:5)
113			63	208- 210	0,24 (1, 100:5)
114			31	207- 209	1, 100:5)

**Beispiel 115**

(5S)-3-(5,5-Dioxo-2-dibenzothiophenyl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



102 mg (0,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 96 werden mit 202 mg (0,45  
5 mmol) Monoperoxyphthalsäure Magnesiumsalz in 20 ml Chloroform 15 Stunden  
bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird drei Stunden bei Rückfluß  
gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogensulfit-  
Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt  
wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) gereinigt. Die  
10 erhaltenen Kristalle werden nochmals mit Ether verrührt.

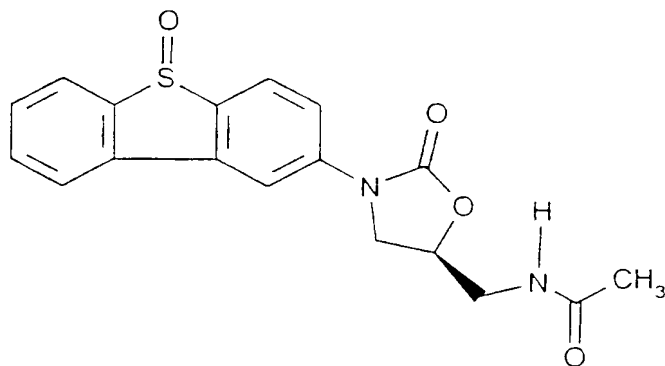
Ausbeute: 50 mg (45% d.Th.)

Schmp.: 203-206°C

R<sub>f</sub> (I, 100:5): 0,26

**Beispiel 116**

15 (5S)-3-(5-Oxo-2-dibenzothiophenyl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



5 Zu 67,2 mg (0,314 mmol) Natrium-meta-periodat in 0,7 ml Wasser werden bei 0°C 102 mg (0,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 96 gegeben. Es wird 1 ml Methanol zugesetzt und drei Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Chloroform und 1 ml Methanol wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es werden nochmals 67 mg Natriumperiodat in 2 ml Wasser zugegeben und nochmals zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) chromatographiert. Das Produkt wird abschließend mit Ether verrieben.

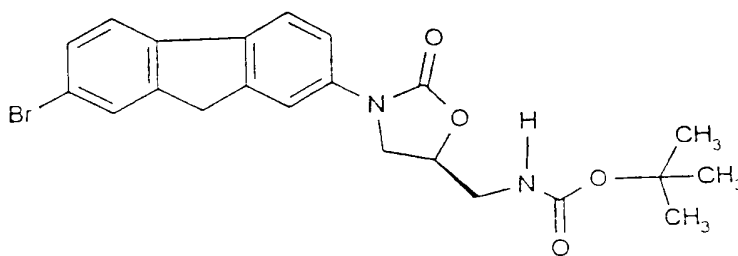
Ausbeute: 32 mg (29% d.Th.)

10 Schmp.: 130-132°C

R<sub>F</sub> (I, 100:5) 0,2

### Beispiel 117

(5S)-3-(7-Brom-2-fluorenyl)-5-(tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-oxazolidin-2-on



15 5,6 g (0,0142 mol) der Verbindung aus Beispiel 56 werden mit 2,13 ml (0,016 mol) Triethylamin in 140 ml Wasser vorgelegt und anschließend 3,4 g (0,016 mol) Pyrokohlensäuredi-tert-butylester in 70 ml THF zugegeben. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser und Essigester versetzt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Ether verrieben.

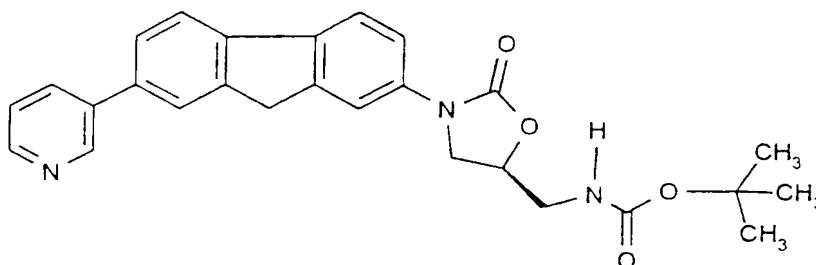
20 Ausbeute: 6,4 g (98% d.Th.)

Schmp.: 158-160°C

R<sub>F</sub> (I, 100:2): 0,45

**Beispiel 118**

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(tert.butoxycarbonylaminomethyl)-oxazolidin-2-on



- 5 3,3 g (7,2 mmol) der in Beispiel 117 erhaltenen Verbindung werden mit 1,8 g (12,24 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)boran und 247 mg (0,2 mmol) (Tetrakis-triphenylphosphin)palladium in 40 ml Dioxan eine Stunde bei Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 5 ml 2 M Natriumcarbonatlösung wird weitere 15 Stunden gekocht. Der abgekühlte Ansatz wird einrotiert, der Rückstand in Dichlormethan mit wenig Methanol aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.
- 10 Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) chromatographiert.

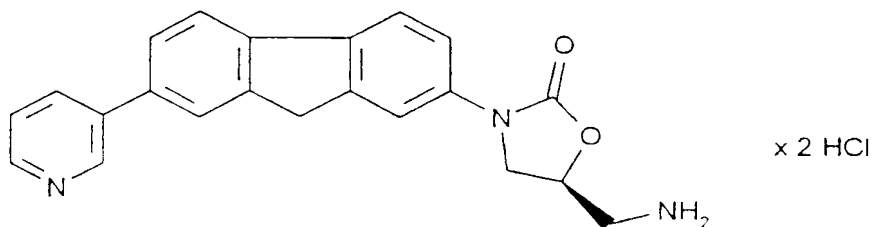
Ausbeute: 2,3 g (69% d.Th.)

Schmp.: 213-215°C

- 15  $R_f$  (I, 100:5): 0,19

**Beispiel 119**

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Dihydrochlorid



- 2,3 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 118 werden in 40 ml Dioxan und 7,5 ml halbkonzentrierter Salzsäure 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das
- 20

Lösemittel wird abdekantiert, der Rückstand mit Methanol / Ether verrieben, und die Kristalle werden isoliert.

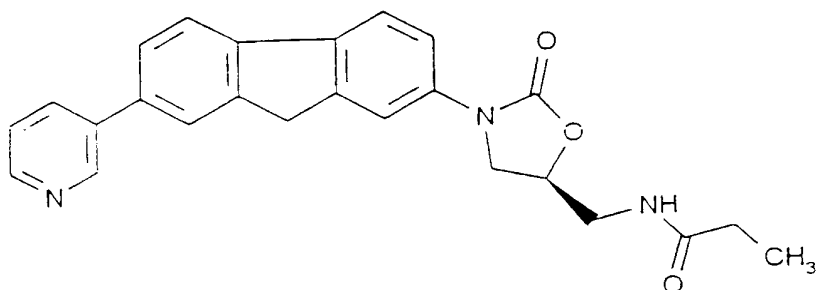
Ausbeute: 1,8 g

Schmp.: >260°C

5  $R_f$  (I, 2:1): 0,4

### Beispiel 120

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(propionyl-aminomethyl)-oxazolidin-2-on



10 300 mg (0,7 mmol) der in Beispiel 119 erhaltenen Verbindung werden mit 0,34 ml (2,5 mmol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei ca. 5°C werden 0,06 ml (0,7 mmol) Propionylchlorid zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird direkt an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 100:5) chromatographiert.

Ausbeute: 186 mg (64% d.Th.)

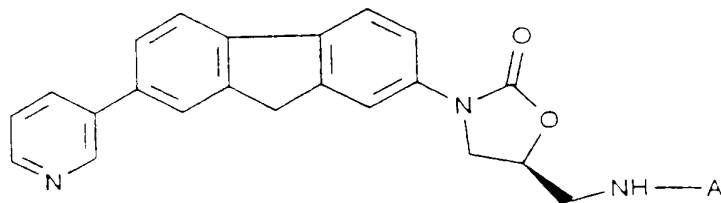
15 Schmp.: 240-242°C

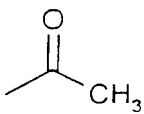
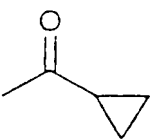
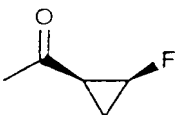
$R_f$  (I, 100:5): 0,27

Analog zur Umsetzung des Beispiel 120 werden die in Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen synthetisiert.

Tabelle 6:

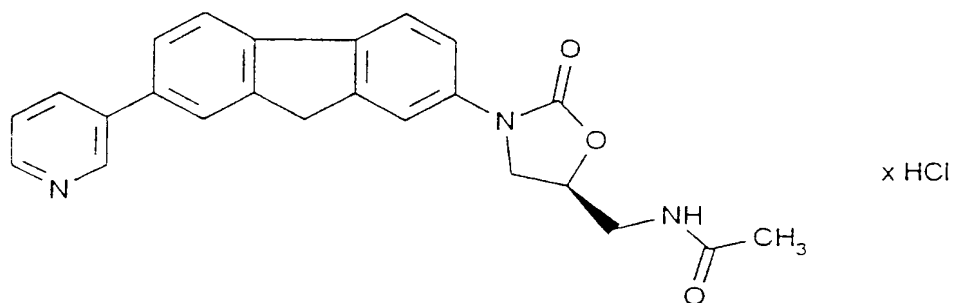
20



Bsp.-Nr.:	A	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	R <sub>f</sub>
121		51	248-250	0,19 (1, 100:5)
122		38	253-255	0,20 (1, 100:5)
123		20	254-256	0,22 (1, 100:5)

5 **Beispiel 124**

(5S)-3-[7-(3-Pyridyl)-2-fluorenyl]-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on  
Hydrochlorid



10 147 mg (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121 werden in 4 ml Dichlormethan und 4 ml Dioxan gelöst und mit 1 ml 4 M Salzsäurelösung in Dioxan versetzt. Nach 15 Stunden wird einrotiert, der Rückstand mit Methanol verrieben und mit Ether kristallisiert.

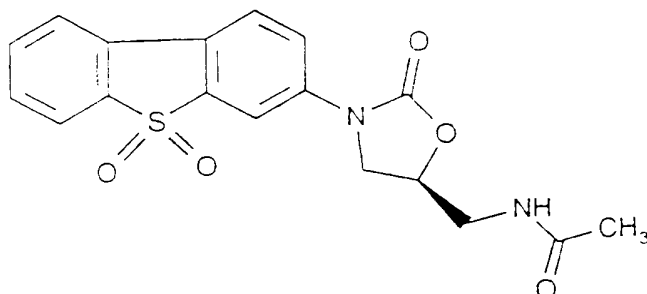
Ausbeute: 131 mg (89% d.Th.)

Schmp.: 218-220°C



## Beispiel 125

(5S)-3-(S,S-Dioxo-3-dibenzothiophenyl)-5-(acetylamino-methyl)-oxazolidin-2-on



5 Analog zum Beispiel 121 wird bei der Umsetzung der Verbindung aus Beispiel 107 die Titelverbindung erhalten.

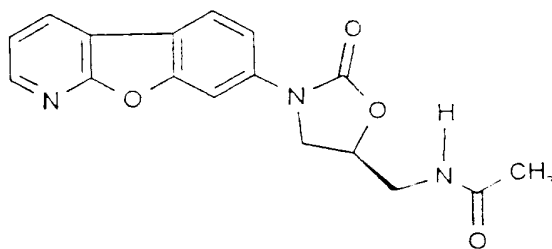
Ausbeute: 82%

Schmp.: 238-240°C

R<sub>f</sub> (I, 100:5): 0,26

## Beispiel 126

10 (5S)-3-(Benzo[4,5]furo[2,3-b]pyridin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-2-oxazolidinon



15 Eine Mischung der Verbindung aus Beispiel XXVII (205 mg, 0,6 mmol) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (580 mg, 1,8 mmol) in DMF (10 ml) wird 3 h bei 40°C gerührt. Anschließend wird das DMF im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Dichlormethan gerührt und abfiltriert

Ausbeute 74 mg (40% d.Th.)

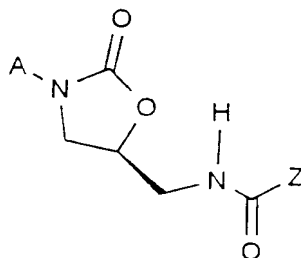
R<sub>f</sub> (Dichlormethan / Methanol = 10:1) = 0,30

MS (CI)<sup>+</sup> 326 (M+H<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 8,55$  (dd, 1H), 8,40 (dd, 1h); 8,30 (bt, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,65 (dd, 1h); 7,45 (dd, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,30 (t, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,45 (t, 1H); 1,98 (s, 3H).

5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 126 werden die in der Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

**Tabelle 7:**

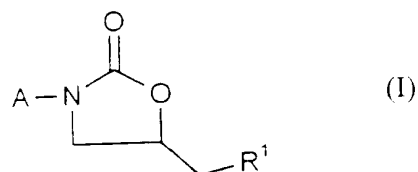


Bsp.-Nr.	A	Z	Ausbeute (% d.Th.)	MS (CI)	R <sub>f</sub> (I)
127		CH <sub>3</sub>	16	343 (M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )	0,22 (10:1)
128		OCH <sub>3</sub>	26	-	0,24 (100:5)
129		CH <sub>3</sub>	22	326 (M+H <sup>+</sup> )	0,5 (10:1)

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

5  $R^1$  für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel  $-OR^2$ ,  $O-SO_2R^3$ ,  $-(CO)_aNR^4R^5$ ,  $D-R^6$  oder  $-CO-R^7$  steht,

worin

$R^2$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

10  $R^3$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten,

20 oder

$R^4$  oder  $R^5$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-R^8$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$  oder  $-\text{SO}_2-R^{11}$  bedeutet,

worin

5  $R^8$  Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

10 oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15 oder

geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

eine Gruppe der Formel  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  bedeutet,

20 worin

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 oder

5

$R^8$  einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^{11}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

D die Gruppe  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—O—}$  oder  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—}$  bedeutet,

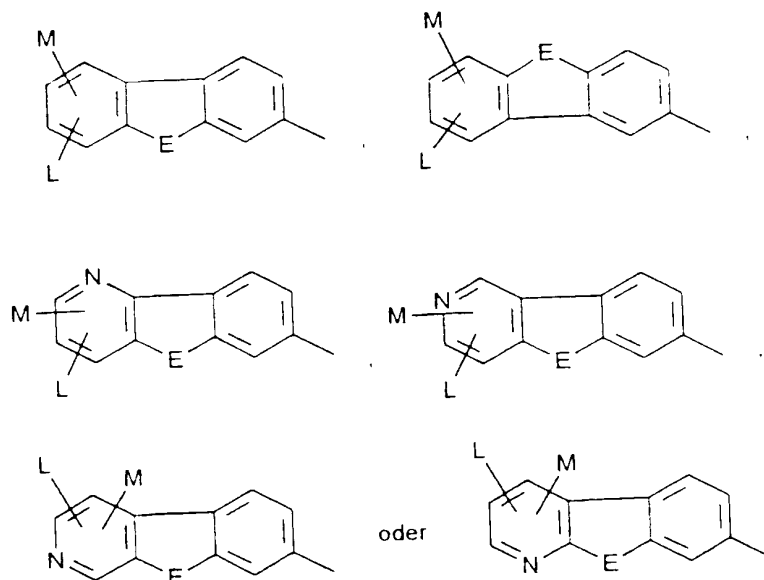
10

$R^6$  Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^7$  Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15

A für einen Rest der Formel



steht,

worin

5 E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder  
die CO-, CH<sub>2</sub>-, SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, oder  
eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>, C=NR<sup>15</sup> oder -C=N-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>  
bedeutet,

worin

10 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und  
Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder ver-  
zweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6  
Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy,  
Carboxyl, Cyano, Halogen, Nitro, Formyl, Pyridyl, gerad-  
kettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl, Alkoxy oder  
Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder  
einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> bedeuten,

worin

20 R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> gleich oder verschieden sind und die oben ange-  
gebene Bedeutung von R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> haben und mit  
dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Stereoisomere und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R<sup>1</sup> für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR<sup>2</sup>,  
O-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -(CO)<sub>a</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, D-R<sup>6</sup> oder -CO-R<sup>7</sup> steht,

25

worin

$R^2$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

$R^3$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder TolyI bedeutet,

5 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und  
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder tert.-Butoxycarbonyl bedeuten,

10

oder

$R^4$  oder  $R^5$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-R^8$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{OR}^{10})$  oder  $-\text{SO}_2-R^{11}$  bedeutet,

worin

15

$R^8$  Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, oder  
Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

20

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder  
geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

25

eine Gruppe der Formel  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  bedeutet,

worin

5

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

$R^8$  Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrrol, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet,

10

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^{11}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

D die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$  bedeutet,

15

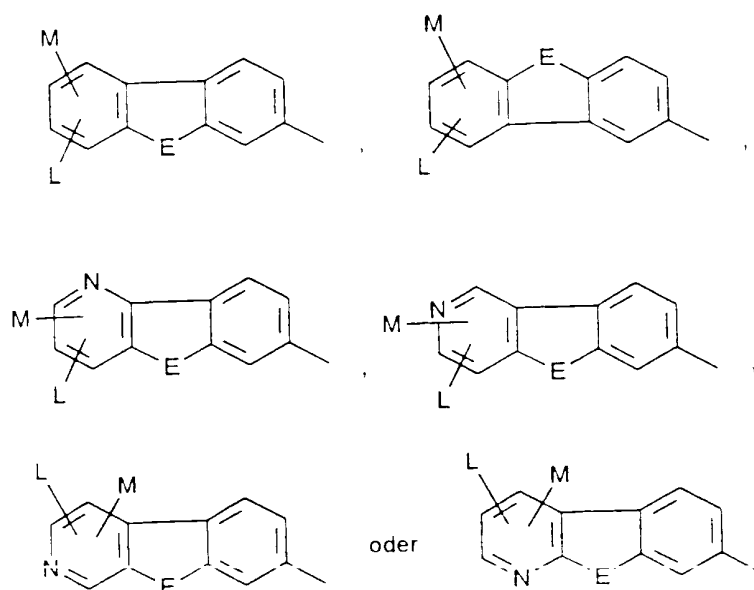
$R^6$  Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^7$  Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist,

20

A für einen Rest der Formel





steht,

worin

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder  
 die CO-, CH<sub>2</sub>-, SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, oder  
 eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>, C=NR<sup>15</sup> oder -C=N-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>  
 bedeutet,

worin

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und  
 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Al-  
 kyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen  
 bedeuten,

L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  
 Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl,  
 Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl  
 oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen  
 oder  
 einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> bedeuten,

worin

$R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^{16}$  und  $R^{17}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 und deren Stereoisomere und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

$R^1$  für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel  $-OR^2$ ,  $O-SO_2R^3$ ,  $-(CO)_aNR^4R^5$  oder  $-CO-R^7$  steht,

worin

10  $R^2$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

$R^3$  Methyl, Ethyl, Phenyl oder TolyI bedeutet,

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder tert.Butoxycarbonyl bedeuten,

oder

20  $R^4$  oder  $R^5$  eine Gruppe der Formel  $-CO-R^8$ ,  $P(O)(OR^9)(OR^{10})$  oder  $-SO_2R^{11}$  bedeutet,

worin

$R^8$  Cyclopropyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, oder

Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen. Phenyl oder Wasserstoff bedeutet.

oder

5

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

10

geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
eine Gruppe der Formel  $-NR^{12}R^{13}$  bedeutet,

worin

15

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

$R^8$  Isoxazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet.

20

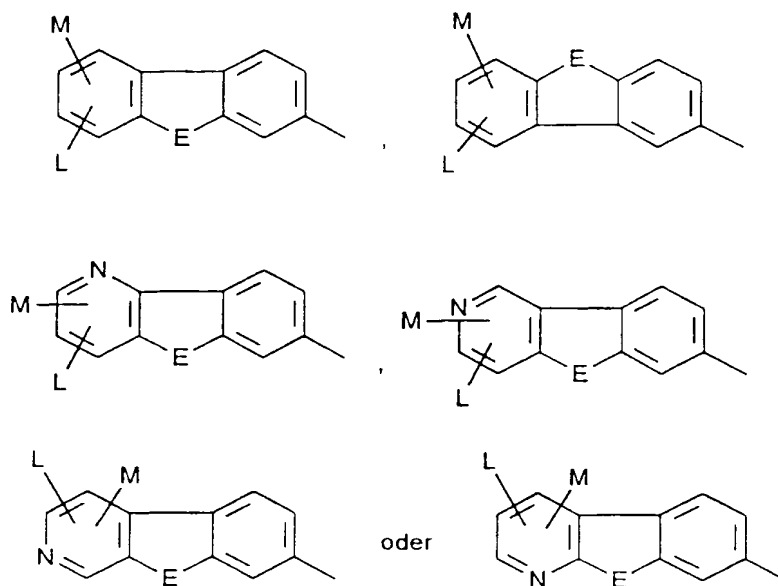
$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

$R^{11}$  Methyl oder Phenyl bedeutet,

25

$R^7$  Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist.

A für einen Rest der Formel



steht,

worin

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder  
 die CO-, CH<sub>2</sub>-, SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, oder  
 eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>, C=NR<sup>15</sup> oder -C=N-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>  
 bedeutet,

worin

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und  
 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes  
 Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-  
 atomen bedeuten,

5 L und M gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  
 Carboxyl, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Formyl,  
 Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkenyl  
 oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen  
 oder  
 einen Rest der Formel  $-NR^{18}R^{19}$  bedeuten,

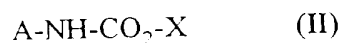
worin

10  $R^{18}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und die oben  
 angegebene Bedeutung von  $R^{16}$  und  $R^{17}$  haben und  
 mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren Stereoisomere und Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)  
 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

15 [A] im Fall  $R^1 = OH$ ,  
 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

und

20 X für eine typische Carboxylschutzgruppe, vorzugsweise für Benzyl  
 steht,

mit Epoxiden der allgemeinen Formel (III)



in welcher

Y für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl steht,

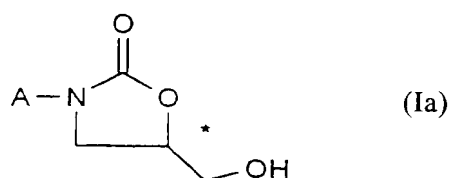
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

5

[B] im Fall R<sup>1</sup> ≠ OH

Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

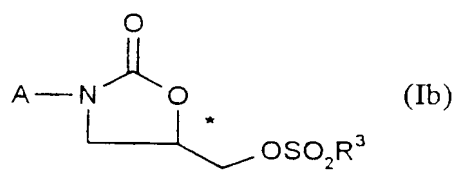


in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

10

durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



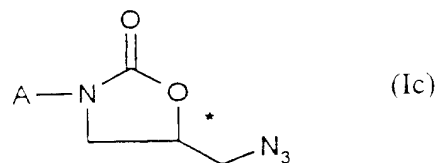
in welcher

15

A und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

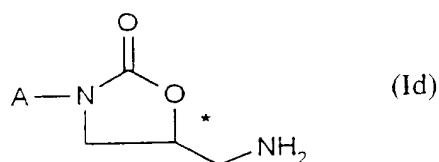


in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

- 5 diese in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit  $(C_1-C_4\text{-Alkyl-O})_3\text{-P}$  oder  $\text{PPh}_3$ , vorzugsweise  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$  in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

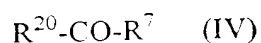


in welcher

- 10 A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt.

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (IV)



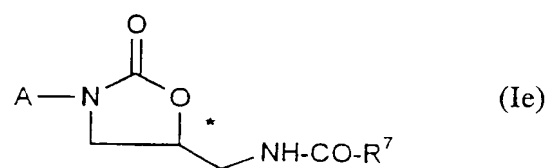
- 15 in welcher

$\text{R}^7$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

$\text{R}^{20}$  für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest  $-\text{OCOR}^6$  steht,

in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)



in welcher

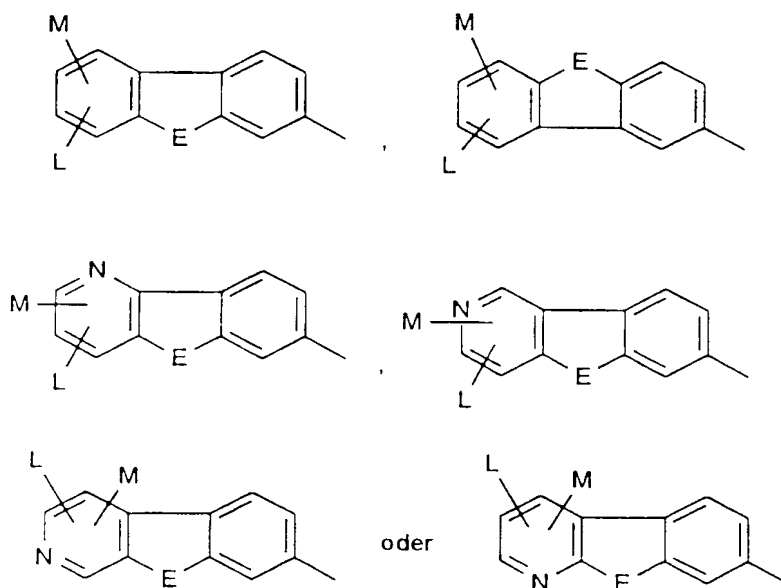
A und R<sup>7</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5

herstellt,

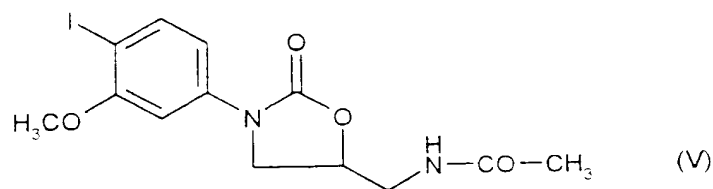
oder

[C] im Fall, daß A für einen der oben aufgeführten Reste



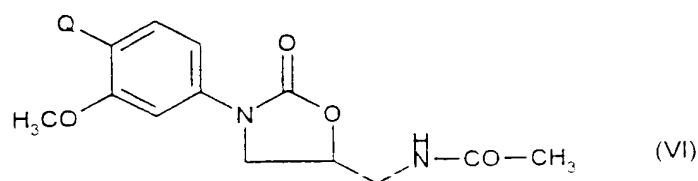
zunächst die Verbindungen der Formel (V)





durch Umsetzung mit 2-Fluoro- oder Chloro-pyridyltrimethylzinn-Verbindungen in Anwesenheit des Systems Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)chlorid / Cu(I)iodid in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

5



in welcher

Q für 2-Fluor- oder 2-Chlor-substituiertes Pyridyl steht,

überführt,

10

anschließend die Methoxygruppe in die freie Hydroxyfunktion überführt und in einem letzten Schritt eine Cyclisierung durchführt,

und im Fall E = SO<sub>2</sub> oder SO ausgehend von den entsprechenden amingeschützten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit E = S eine Oxidation nach üblichen Methoden durchführt.

15

und im Fall L und/oder M = Pyridyl ebenfalls ausgehend von den entsprechenden geschützten, bromierten Aminen der allgemeinen Formel (I) eine Umsetzung mit Dialkyl-pyridylboranen durchführt,

und gegebenenfalls die einzelnen Substituenten nach üblichen Methoden derivatisiert und/oder einführt.

20

5. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 1.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D263/24 C07D263/20 A61K31/42 C07D413/04 C07D413/10  
C07D491/04 //(C07D491/04,307:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	US 5 254 577 A (CARLSON RANDALL K ET AL) 19 October 1993 cited in the application see column 43, compounds 117, 118 see claims ---	1, 5, 6
Y	EP 0 425 209 A (TANABE SEIYAKU CO) 2 May 1991 see claims ---	1, 5, 6
Y	WO 97 17346 A (SYNTHELABO) 15 May 1997 see claims 1, 8, 10 ---	1, 5, 6
Y	EP 0 694 544 A (BAYER AG) 31 January 1996 cited in the application see claims ---	1, 5, 6
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

## Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 1998

Date of mailing of the international search report

26/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/04252

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21 March 1990 see page 14, line 22 - line 55; claims 1,4,7 ---	1,5,6
Y	WO 93 09103 A (THE UPJOHN COMPANY) 13 May 1993 see page 8, line 26 - page 9, line 26; claims -----	1,5,6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 98/04252

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5254577	A	19-10-1993	US 4948801 A	14-08-1990
			AU 622465 B	09-04-1992
			AU 3911589 A	01-02-1990
			CA 1337526 A	07-11-1995
			DK 374389 A	30-01-1990
			EP 0352781 A	31-01-1990
			FI 893618 A	30-01-1990
			JP 2124877 A	14-05-1990
			PT 91315 A	08-02-1990
			US 5130316 A	14-07-1992
			US 5043443 A	27-08-1991
EP 0425209	A	02-05-1991	AT 122344 T	15-05-1995
			CA 2028440 A,C	27-04-1991
			DE 69019293 D	14-06-1995
			DE 69019293 T	07-09-1995
			DK 425209 T	09-10-1995
			ES 2074544 T	16-09-1995
			HK 99197 A	08-08-1997
			JP 2601008 B	16-04-1997
			JP 3218367 A	25-09-1991
			US 5182296 A	26-01-1993
			US 5332754 A	26-07-1994
WO 9717346	A	15-05-1997	FR 2741071 A	16-05-1997
			EP 0859775 A	26-08-1998
EP 0694544	A	31-01-1996	DE 4425609 A	25-01-1996
			CA 2154024 A	21-01-1996
			JP 8041057 A	13-02-1996
			US 5684023 A	04-11-1997
EP 0359418	A	21-03-1990	AT 112773 T	15-10-1994
			AU 617871 B	05-12-1991
			AU 4195789 A	02-04-1990
			CA 1335103 A	04-04-1995
			DE 68918792 D	17-11-1994
			DK 45591 A	13-03-1991
			EP 0434714 A	03-07-1991
			EP 0609905 A	10-08-1994

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int: ional Application No

PCT/EP 98/04252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0359418 A		JP 4500665 T	06-02-1992
		WO 9002744 A	22-03-1990
		US 5164510 A	17-11-1992
		US 5182403 A	26-01-1993
		US 5225565 A	06-07-1993
WO 9309103 A	13-05-1993	AT 146783 T	15-01-1997
		AU 667198 B	14-03-1996
		AU 2689892 A	07-06-1993
		CA 2119556 A	13-05-1993
		DE 69216251 D	06-02-1997
		DE 69216251 T	15-05-1997
		DK 610265 T	09-06-1997
		EP 0610265 A	17-08-1994
		GR 3022340 T	30-04-1997
		JP 7500603 T	19-01-1995
		US 5565571 A	15-10-1996
		US 5801246 A	01-09-1998
		US 5654428 A	05-08-1997
		US 5756732 A	26-05-1998
		US 5654435 A	05-08-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04252

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D263/24 C07D263/20 A61K31/42 C07D413/04 C07D413/10  
C07D491/04 //(C07D491/04.307:00.221:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 254 577 A (CARLSON RANDALL K. ET AL) 19. Oktober 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe column 43, compounds 117, 118 siehe Ansprüche	1.5,6
Y	EP 0 425 209 A (TANABE SEIYAKU CO) 2. Mai 1991 siehe Ansprüche	1.5,6
Y	WO 97 17346 A (SYNTHELABO) 15. Mai 1997 siehe Ansprüche 1,8,10	1.5,6
Y	EP 0 694 544 A (BAYER AG) 31. Januar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1.5,6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Henry, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int .ionales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04252

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
-----------	---	--------------------

Y	EP 0 359 418 A (THE UPJOHN COMPANY) 21. März 1990 siehe Seite 14, Zeile 22 - Zeile 55; Ansprüche 1,4,7 ---	1,5,6
---	--	-------

Y	WO 93 09103 A (THE UPJOHN COMPANY) 13. Mai 1993 siehe Seite 8, Zeile 26 - Seite 9, Zeile 26; Ansprüche -----	1,5,6
---	--	-------



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04252

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5254577 A	19-10-1993	US 4948801 A	14-08-1990
		AU 622465 B	09-04-1992
		AU 3911589 A	01-02-1990
		CA 1337526 A	07-11-1995
		DK 374389 A	30-01-1990
		EP 0352781 A	31-01-1990
		FI 893618 A	30-01-1990
		JP 2124877 A	14-05-1990
		PT 91315 A	08-02-1990
		US 5130316 A	14-07-1992
		US 5043443 A	27-08-1991
EP 0425209 A	02-05-1991	AT 122344 T	15-05-1995
		CA 2028440 A,C	27-04-1991
		DE 69019293 D	14-06-1995
		DE 69019293 T	07-09-1995
		DK 425209 T	09-10-1995
		ES 2074544 T	16-09-1995
		HK 99197 A	08-08-1997
		JP 2601008 B	16-04-1997
		JP 3218367 A	25-09-1991
		US 5182296 A	26-01-1993
		US 5332754 A	26-07-1994
WO 9717346 A	15-05-1997	FR 2741071 A	16-05-1997
		EP 0859775 A	26-08-1998
EP 0694544 A	31-01-1996	DE 4425609 A	25-01-1996
		CA 2154024 A	21-01-1996
		JP 8041057 A	13-02-1996
		US 5684023 A	04-11-1997
EP 0359413 A	21-03-1990	AT 112773 T	15-10-1994
		AU 617871 B	05-12-1991
		AU 4195789 A	02-04-1990
		CA 1335103 A	04-04-1995
		DE 68918792 D	17-11-1994
		DK 45591 A	13-03-1991
		EP 0434714 A	03-07-1991
		EP 0609905 A	10-08-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0359418 A		JP 4500665 T	06-02-1992
		WO 9002744 A	22-03-1990
		US 5164510 A	17-11-1992
		US 5182403 A	26-01-1993
		US 5225565 A	06-07-1993
WO 9309103 A	13-05-1993	AT 146783 T	15-01-1997
		AU 667198 B	14-03-1996
		AU 2689892 A	07-06-1993
		CA 2119556 A	13-05-1993
		DE 69216251 D	06-02-1997
		DE 69216251 T	15-05-1997
		DK 610265 T	09-06-1997
		EP 0610265 A	17-08-1994
		GR 3022340 T	30-04-1997
		JP 7500603 T	19-01-1995
		US 5565571 A	15-10-1996
		US 5801246 A	01-09-1998
		US 5654428 A	05-08-1997
		US 5756732 A	26-05-1998
		US 5654435 A	05-08-1997